

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNEE 1957

THÈSE

N° 218

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Pierre CHEYMOL**

Né le 14 Juillet 1927, à Paris-12\*

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

195

**CORTICOTHÉRAPIE**

**ET**

**INFECTIONS MICROBIENNES**

**NON TUBERCULEUSES**

---

Président : M. FAUVERT, Professeur

---

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1957



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : CHEYMOL

Prénom : PIERRE

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

CHEYMOL (PIERRE). —  
Corticothérapie et infections  
microbiennes non tuberculeu-  
ses. — Paris, Imp. R. Foulon,  
1957, in-8°, XII-180 p., 7 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,  
1957, N° .....).

CHEYMOL (PIERRE). —  
Corticothérapie et infections  
microbiennes non tuberculeu-  
ses. — Paris, Imp. R. Foulon,  
1957, in-8°, XII-180 p., 7 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,  
1957, N° .....).

CHEYMOL (PIERRE). —  
Corticothérapie et infections  
microbiennes non tuberculeu-  
ses. — Paris, Imp. R. Foulon,  
1957, in-8°, XII-180 p., 7 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,  
1957, N° .....).

CHEYMOL (PIERRE). —  
Corticothérapie et infections  
microbiennes non tuberculeu-  
ses. — Paris, Imp. R. Foulon,  
1957, in-8°, XII-180 p., 7 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,  
1957, N° .....).



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNEE 1957

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Pierre CHEYMOL**

Né le 14 Juillet 1927, à Paris-12\*

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

195

---

**CORTICOTHÉRAPIE**  
**ET**  
**INFECTIONS MICROBIENNES**  
**NON TUBERCULEUSES**

---

Président : M. FAUVERT, Professeur

---



PARIS  
IMPRIMERIE R. FOULON  
29, RUE DEPARCIEUX, 29  
1957



# DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Bénard (H.), Brocq, Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Debré (R.), Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillaïn, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaître, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon, Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié, Sézary, Tanon, Velter.

DOYEN . . . . . Léon BINET  
*Membre de l'Institut*

ASSESEUR . . . . . Jean VERNE

## I. — PROFESSEURS

|                                                                                    | MM.                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Anatomie . . . . .                                                                 | CORDIER (G.)                                   |
| Anatomie pathologique . . . . .                                                    | DELARUE (A.)                                   |
| Bactériologie . . . . .                                                            | FASQUELLE                                      |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports                            | CHAILLEY-BERT (P.)                             |
| Biologie médicale . . . . .                                                        | FAUVERT                                        |
| Cancérologie médicale et sociale . . . . .                                         | BERNARD (J.)                                   |
| Carcinologie . . . . .                                                             | OBERLING (C.)                                  |
| Chimie médicale . . . . .                                                          | JAYLE (M.-F.)                                  |
| Cliniques chirurgicales . . . . .                                                  | Hôtel-Dieu . . . . . MÈNÉGAUX (G.)             |
|                                                                                    | Broussais . . . . . DE GAUDART-D'ALLAINES (F.) |
|                                                                                    | Salpêtrière . . . . . MOULONGUET               |
|                                                                                    | Cochin . . . . . QUÉNU (J.)                    |
| Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique . . . . .                        | MERLE D'AUBIGNÉ (R.)                           |
| Clinique de cardiologie . . . . .                                                  | MOUQUIN (M.)                                   |
| Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie . . . . .                          | FÈVRE (M.)                                     |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire . . . . .                                  | MONOD (R.)                                     |
| Clinique de la tuberculose . . . . .                                               | BERNARD (Et.)                                  |
| Clinique de neuro-chirurgie . . . . .                                              | PETIT-DUTAILLIS (D.)                           |
| Clinique de puériculture . . . . .                                                 | LELONG (M.)                                    |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . . . . .                          | DEGOS (R.)                                     |
| Clinique des maladies du sang . . . . .                                            | CHEVALLIER (P.)                                |
| Clinique des maladies du système nerveux . . . . .                                 | ALAJOUANINE (T.)                               |
| Clinique des maladies des enfants . . . . .                                        | CATHALA                                        |
| Clinique des maladies infectieuses . . . . .                                       | MOLLARET (P.)                                  |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale . . . . .                         | DELAY (J.)                                     |
| Clinique gynécologique . . . . .                                                   | FUNCK-BRENTANO (P.)                            |
| Cliniques médicales . . . . .                                                      | Hôtel-Dieu . . . . . BARIETY                   |
|                                                                                    | Bichat . . . . . JUSTIN-BESANÇON               |
|                                                                                    | Cochin . . . . . MOREAU (R.)                   |
|                                                                                    | Broussais . . . . . DE GENNES (L.)             |
| Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique                               | DEBRAY (Ch.)                                   |
| Clinique médicale propédeutique . . . . .                                          | PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)                     |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition . . . . . | BOULIN (R.)                                    |
| Cliniques obstétricales . . . . .                                                  | Tarnier . . . . . LANTUÉJOU (P.)               |
|                                                                                    | Baudelocque . . . . . VARANGOT                 |
|                                                                                    | Port-Royal . . . . . LACOMME (M.)              |
| Clinique ophtalmologique . . . . .                                                 | RENARD                                         |
| Clinique oto-rhino-laryngologique . . . . .                                        | AUBIN (A.)                                     |
| Clinique physio-pathol. des problèmes alimentaires . . . . .                       | HAMBURGER                                      |
| Clinique psychiatrique infantile . . . . .                                         | HEUYER (C.)                                    |
| Clinique rhumatologique et sociale . . . . .                                       | COSTE (F.)                                     |
| Clinique stomatologique . . . . .                                                  | DECHAUME (M.)                                  |
| Clinique thérapeutique chirurgicale . . . . .                                      | SÉNÈQUE (J.)                                   |
| Clinique thérapeutique médicale . . . . .                                          | LEMAIRE (A.)                                   |
| Clinique urologique . . . . .                                                      | FÉY (B.)                                       |

|                                                                                        | MM.              |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Embryologie .. .. .                                                                    | GIROUD (A.)      |
| Génétique médicale .. .. .                                                             | LAMY (M.)        |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .. .. .                                     | SOULIÉ           |
| Histologie .. .. .                                                                     | VERNE (J.)       |
| Hygiène et clinique de la première enfance .. .. .                                     | TURPIN           |
| Hygiène et médecine préventive .. .. .                                                 | JOANNOW (C.)     |
| Médecine du Travail .. .. .                                                            | DESOILLE (H.)    |
| Médecine légale .. .. .                                                                | PIÉDELIÈVRE (R.) |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .. .. .                                   | GALLIARD (H.)    |
| Pathologie chirurgicale .. .. .                                                        | SICARD           |
| Pathologie exotique .. .. .                                                            | LAVIER (G.)      |
| Pathologie expérimentale et comparée .. .. .                                           | LENÈGRE (J.)     |
| Pathologie humorale et immunologie expérimentale<br>(chaire à titre personnel) .. .. . | MERKLEN (F.-P.)  |
| Pathologie médicale .. .. .                                                            | BARIÉTY (M.)     |
| Pathologie et thérapeutiques générales .. .. .                                         | GARCIN (J.)      |
| Pédiatrie sociale .. .. .                                                              | MARIE (J.)       |
| Pharmacologie et matière médicale .. .. .                                              | HAZARD (R.)      |
| Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) .. .. .                             | DOGNON (A.)      |
| Physiologie .. .. .                                                                    | BINET (L.)       |
| Physique médicale .. .. .                                                              | STROHL (A.)      |
| Radiologie médicale .. .. .                                                            | DESGREZ (H.)     |
| Technique chirurgicale .. .. .                                                         | PATEL (J.)       |
| Thérapeutique .. .. .                                                                  | BROUET           |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

| MM.                                                                                               | MM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anatomie . . . . .                                                                                | Obstétrique . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <div> DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i><br/> DEBEYRE (J.)<br/> OLIVIER<br/> CABROL </div>             | <div> MORIN (P.)<br/> RAVINA (J.)<br/> LELORIER<br/> ROBEY </div>                                                                                                                                                                                                                                         |
| Anatomie<br>pathologique . . . . .                                                                | Ophthalmologie . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <div> GAUTHIER-VILLARS<br/> (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i><br/> BUSSE (F.)<br/> GOUYGOU (Ch.) </div> | <div> DESIGNES (P.)<br/> BRÉGEAT </div>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Bactériologie . . . . .                                                                           | Orthopédie . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <div> NÉVOT (A.)<br/> CHRISTOL </div>                                                             | JUDET (R.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Biochimie<br>médicale . . . . .                                                                   | Oto-rhino-<br>laryngologie . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <div> ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i><br/> POLONOVSKI (J.)<br/> SCHAPIRA<br/> DESGREZ (P.) </div>   | <div> AUBRY (M.)<br/> MADURO (M.) </div>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Biologie<br>médicale . . . . .                                                                    | Parasitologie . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| BOURLIÈRE (F.)                                                                                    | <div> CHABAUD (A.)<br/> BRUMPT (L.)<br/> ABOULKER (P.)<br/> BAUMANN (J.)<br/> GOSSET (J.)<br/> LAURENCE (G.)<br/> LORTAT-JACOB (J.)<br/> OLIVIER (Cl.)<br/> POILLEUX (F.)<br/> VERNE (J.-M.)<br/> BARCAT<br/> CAUCHOIX<br/> DUBOST<br/> FAUREL<br/> FLABEAU<br/> GERMAIN<br/> MATHEY<br/> THOMERET </div> |
| Dermato-<br>syphiligraphie . . . . .                                                              | Pathologie<br>chirurgicale . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| DUPERRAT (F.)                                                                                     | <div> BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i><br/> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i> </div>                                                                                                                                                                                                                             |
| Embryologie . . . . .                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| TUCHMANN                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Histologie . . . . .                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <div> BULLIARD (H.) <i>pr. s. ch.</i><br/> COUJARD </div>                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Hydrologie . . . . .                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| CORNET                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Hygiène . . . . .                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <div> BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i><br/> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i> </div>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Maladies<br>infectieuses . . . . .                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| BASTIN                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Médecine légale<br>et du travail . . . . .                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <div> DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i><br/> GAULTIER (M.)<br/> HADENGUE (A.)<br/> ALBAHARY </div>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Neurochirurgie . . . . .                                                                          | Pathologie<br>expérimentale . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| DAVID (M.)                                                                                        | <div> MAURICE<br/> LOEPER (J.)<br/> BERNARD (J.)<br/> BOUDIN (G.)<br/> CASTAIGNE (P.)<br/> CONTE (M.)<br/> DOMART (A.) </div>                                                                                                                                                                             |
| Neurologie . . . . .                                                                              | Pathologie<br>médicale . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| LHERMITTE                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Obstétrique . . . . .                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <div> GRASSET (J.)<br/> LEPAGE (F.)<br/> MERGER (R.) </div>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| MM.                                                | MM.                                                 |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| LAMOTTE (M.)                                       | Physiologie . . . { BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i> |
| LAROCHE (Cl.)                                      | { PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>                     |
| MILLIEZ (P.)                                       | { DEJOURS (P.)                                      |
| PÉQUIGNOT (H.)                                     | Physique                                            |
| PERRAULT (M.)                                      | médicale . . . . { DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>   |
| RAMBERT (P.)                                       | { GOUGEROT (L.) <i>pr. s. ch.</i>                   |
| Pathologie                                         | Pneumo-                                             |
| médicale . . . . { THIEFFRY (St.)                  | phthisiologie . . . KREIS (B.)                      |
| { TURIAF (J.)                                      | Psychiatrie . . . { BARUK                           |
| BOUVIER                                            | { PICHOT                                            |
| BRICAIRE                                           | Psychiatrie                                         |
| BRISSAUD                                           | infantile . . . . MICHAUX (Z.)                      |
| DEROT                                              | Rhumatologie . . . DELBARRE                         |
| MALREZ                                             | Stomatologie . . { CHAPUT (Mme A.)                  |
| ROYER                                              | { CERNÉA (P.)                                       |
| WOLFROMM                                           | Thérapeutique . . { CHASSAGNE                       |
| Pédiatrie . . . . { JOSEPH (R.)                    | { PERRAULT                                          |
| { POLONOVSKI (Cl.)                                 | Urologie . . . . . KUSS (R.)                        |
| MOZZICONACCI                                       |                                                     |
| Pharmacologie . . { CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i> |                                                     |
| { LÉVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>                 |                                                     |



A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FAUVERT

Professeur de Biologie Médicale  
à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a fait le très grand honneur  
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A MADAME LE DOCTEUR BERTRAND-FONTAINE

*Pour le grand honneur qu'elle m'a fait  
en me confiant le sujet de cette thèse et pour  
la part immense qui lui revient dans ma for-  
mation médicale.*

*Qu'elle trouve ici l'expression de ma pro-  
fonde gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN SCHNEIDER

*Pour l'aide considérable qu'il m'a appor-  
tée dans l'élaboration de ce travail.*

*Qu'il trouve ici l'expression de tous mes  
remerciements.*

AUX DOCTEURS V. GOUTNER ET A. NENNA

*Pour l'aide qu'ils m'ont offerte.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR SYLVAIN BLONDIN

*Pour la sympathie qu'il n'a cessé de me  
manifester au cours de mes études.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ CHENILLEAU

*Qui fut et reste pour moi un ami et un  
exemple.*

*Qu'il trouve ici l'expression de mon filial  
attachement.*

AU DOCTEUR JACQUES BRUÉZIÈRE

*En témoignage d'amitié et de reconnais-  
sance.*

A MES CAMARADES INTERNES ET EXTERNES  
AINSI QU'À MESDAMES LES INFIRMIÈRES  
DU SERVICE DE MADAME BERTRAND-FONTAINE

*Pour l'aide que je leur dois.*

## A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

### EXTERNE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES DECOURT  
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROBERT LAPLANE  
MONSIEUR LE DOCTEUR P.-L. CHIGOT  
MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN VIGNALOU  
MONSIEUR LE DOCTEUR P. HILLEMAND  
MONSIEUR LE DOCTEUR DESNOYERS  
MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI WELTI

### STAGIAIRE :

MONSIEUR LE DOCTEUR S. BLONDIN  
MONSIEUR LE PROFESSEUR ETIENNE CHABROL  
MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN CATHALA  
MONSIEUR LE DOCTEUR A. GUTMAN  
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAURICE MAYER  
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DEGOS  
MONSIEUR LE PROFESSEUR TH. ALAJOUANINE

### A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT ET D'EXTERNAT

J.-P. MICHARD, CAYLA, CHOFFEL,  
LAMARE, J. BRUÉZIÈRE



## INTRODUCTION

---

Depuis l'introduction de la cortisone en thérapeutique par HENCH en 1949, les travaux se sont multipliés, révélant sur les plans clinique et expérimental les propriétés de ce produit et éclairant d'autant la physiologie encore mal connue de la cortico-surrénale. Mais alors qu'on attendait du groupement de ces faits une synthèse concernant les propriétés de l'hormone, sur un point au moins, celui de son comportement vis-à-vis de l'infection, les données les plus contradictoires étaient présentées.

En effet, la cortisone, hormone anti-inflammatoire, fut d'abord, et à ce titre, considérée comme devant favoriser l'infection ; dès les premiers essais d'utilisation thérapeutique des observations cliniques et des études expérimentales furent publiées en ce sens.

A peine ces notions étaient-elles bien admises que se faisait jour l'antithèse de cette première proposition. Dès 1950, FINLAND [93] faisait connaître les résultats remarquables obtenus par l'A.C.T.H. dans 2 cas de pneumonies graves. La même année, ROCHE [255] emploie l'A.C.T.H. dans les fièvres typhoïdes. En 1952, Madame BERTRAND-FONTAINE [17] guérit avec la cortisone deux septicémies à staphylocoques extrêmement sévères. Dans le même temps, les expérimentateurs poursuivant leurs travaux semblaient moins formels en ce qui concerne la prétendue action pro-infectieuse de la cortisone.

Il en résulte que, malgré un recul de plus de six ans, le problème des rapports de la cortisone et de l'infection stagne dans un débat contradictoire dont le moindre inconvénient n'est pas de limiter pour beaucoup l'utilisation « à conscience tranquille » d'une arme thérapeutique puissante mais, selon de l'expression de KINSELL, « à double tranchant ».

L'objet de cette étude est, à l'occasion de quelques observations cliniques qu'elle apporte, de tenter par une étude critique des faits publiés jusqu'à ce jour, de mesurer la réalité de cette contradiction.

Afin de limiter notre propos, nous préciserons d'abord que sous le terme de corticothérapie, nous comprenons les trois hormones :

cortisone, hydro-cortisone et A.C.T.H. Il est clair, en effet, que la cortisone est au centre du problème, que l'hydrocortisone (composé F de KENDALL) a une action comparable, de même que l'A.C.T.H. dont il semble bien prouvé qu'elle n'agit qu'en excitant la sécrétion cortico-surrénale.

D'autre part, nous nous sommes limités aux infections microbiennes. L'abondance de la littérature consacrée au problème cortisone-infection impose cette limitation, et sur les conseils de notre Maître, Madame BERTRAND-FONTAINE, nous avons choisi le cadre des infections microbiennes. Nous croyons qu'en éliminant de notre étude la tuberculose qui justifierait à elle seule un travail aussi vaste et les affections parasitaires et virales où les observations sont encore fragmentaires, c'est avec les infections microbiennes que nous nous installons au point crucial du problème cortisone-infection.

Nous envisagerons successivement les faits cliniques puis les faits expérimentaux, nous tenterons enfin, par la confrontation des données ainsi obtenues, de tirer des conclusions dont on peut prédire qu'elles ne sauraient être que timides sur le plan théorique, provisoires sur le plan pratique.

---

## *PREMIÈRE PARTIE*

# **LES FAITS CLINIQUES**

---

Ils seront groupés sous deux chapitres :

- I. Les observations cliniques témoignant d'une action défavorable de l'A.C.T.H. et de la cortisone vis-à-vis des infections microbiennes.
  - II. Les observations témoignant d'une action favorable.
-



## CHAPITRE I

### **Action défavorable de la corticothérapie vis-à-vis des infections microbiennes**

---

Ce sont les faits qui furent les premiers connus. C'est sur eux que se fonde, en clinique, la notion d'une action pro-infectieuse de l'A.C.T.H. et de la cortisone. Afin d'en préciser le déterminisme, on les envisagera sous deux rubriques.

1. La survenue d'une infection microbienne intercurrente au cours d'une corticothérapie appliquée à un processus non infectieux.
2. L'aggravation d'une infection microbienne sous corticothérapie.

#### 1. INFECTIONS MICROBIENNES INTERCURRENTES

Ce risque d'infections surajoutées au cours des traitements hormonaux attira d'emblée l'attention des praticiens sur la nécessité d'une surveillance rigoureuse des malades sous corticothérapie et permit d'établir des règles de prescription désormais classiques.

Dès 1950, THORN [297] rapporte l'observation d'une septicémie à staphylocoques survenue au cours d'un traitement par A.C.T.H. et cortisone, appliqué à un pemphigus.

En 1951, DUBOIS-FERRIÈRE [81] insiste sur le risque d'infection au cours des traitements prolongés par l'A.C.T.H. ou la cortisone, infections locales : abcès aux points d'injection, phlegmons, mais aussi infections généralisées. Il cite notamment un cas de septicémie à staphylocoques chez un malade traité pendant plus de cinq mois par la cortisone pour une maladie de Hodgkin. Il remarque que les signes infectieux : fièvre, frissons, malaise, ne surviennent que lorsqu'on dimi-

nue les doses de cortisone. Il en déduit que la cortisone masque les signes habituels de l'infection qui pourra passer inaperçue pendant longtemps et ne se révéler qu'à l'arrêt du traitement hormonal. Dans un deuxième cas, il s'agissait d'une leucémie traitée par la cortisone associée aux antibiotiques qui n'ont pu empêcher la survenue de complications infectieuses. L'auteur conclut que la cortisone est responsable de ces infections secondaires car elle diminue la résistance du terrain aux agents pathogènes et inhibe les réactions inflammatoires locales qui, normalement, s'opposent à l'extension du foyer infectieux. Ces notions pathogéniques ont acquis d'emblée une large audience. Il pouvait d'ailleurs paraître logique que la cortisone, hormone anti-inflammatoire, exerçât de ce fait une action pro-infectieuse. Sans aborder encore ce problème, nous nous bornerons à discuter ici l'imputabilité totale à la cortisone des complications infectieuses observées par DUBOIS-FERRIÈRE. Nous croyons qu'une atteinte profonde du système réticulo-endothélial, telle que la réalisent une réticulose maligne ou une leucémie, est propre à elle seule à provoquer une perturbation des mécanismes de défense contre l'infection. L'apparition, au cours d'une hémopathie ou d'une réticulopathie maligne, d'une septicémie à staphylocoques n'est pas un fait exceptionnel, et l'on peut penser que sans l'adjonction de la cortisone il n'aurait pas eu les honneurs de la publication.

Plus significatives sont les observations de SIGUIER et coll. En 1951 [273], ils rapportent à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris le cas d'une malade de soixante ans traitée par la cortisone pour une maladie de Bouillaud, chez qui s'est installé sous pénicilline un petit furoncle de la face qui se transforme en quelques jours en un anthrax disséquant. Cette complication dramatique s'est déroulée presque sans fièvre, sans septicémie concomitante. Cette observation prend une valeur quasi expérimentale car la surinfection survient sur un terrain indemne de toute tare ; il ne s'agissait pas d'une diabétique, on ne retrouvait aucun antécédent de staphylococcie larvée. On notera que cette infection s'est déclarée au vingt-troisième jour d'un traitement à 200 mg par jour, soit après une dose totale de 4,5 g environ.

L'année suivante, SIGUIER et coll. [274] rapportent un nouveau cas de surinfection au cours d'un traitement corticothérapique. Il s'agissait d'une jeune fille de vingt-six ans en poussée rhumatismale, avec hémoculture négative. Elle reçut 80 mg d'A.C.T.H. par jour pendant deux jours, puis de la cortisone aux doses de 300 mg par jour pendant cinq jours et 200 mg pendant quatre semaines ; on peut donc admettre qu'elle reçut un total de 7 g de cortisone. C'est après l'arrêt du traitement hormonal que la fièvre remonta, l'hémoculture fut à trois reprises positive au streptocoque viridans, tandis que se groupaient

les symptômes d'une maladie d'Osler que les auteurs déclarent « post-cortisonique » dans la mesure où l'hémoculture était négative avant le traitement hormonal, lequel semble d'ailleurs avoir été appliqué sans antibiotique associé.

En 1952, ANTOPOL et coll. [5] rapportent 2 cas de maladie de Hodgkin et 2 cas de leucémie myéloïde traités par l'A.C.T.H. ou la cortisone où apparurent des complications infectieuses fatales. Il s'agissait, dans les deux cas de Hodgkin, d'une généralisation mycosique due à *Aspergillus niger*, l'une des leucémies mourut de pneumonie lobaire, l'autre d'une septicémie à colibacilles. Les auteurs invoquent à l'origine de ces accidents, la diminution des anticorps sous l'influence de la cortisone, le défaut de ces anticorps protecteurs permettant d'expliquer la pullulation de germes ou de champignons habituellement non pathogènes.

MOURIQUAND et coll. [214] signalent également un cas d'endocardite survenant au cours d'une maladie de Bouillaud traitée par l'A.C.T.H. pendant dix jours. L'aggravation se manifesta dès le troisième jour du traitement, les hémocultures restèrent toujours négatives et l'application de plusieurs antibiotiques à hautes doses ne put empêcher une évolution vers la mort. L'autopsie révéla une hémorragie cérébrale et des végétations verruqueuses sur la valvule mitrale. Le diagnostic d'endocardite infectieuse est donc certain malgré les hémocultures négatives. Les auteurs pensent que l'A.C.T.H. a manifestement aggravé leur malade et donné une marche aiguë à la maladie qui avait jusqu'alors une évolution lente.

Toujours en 1952, A. GIRAULD et B. HILLEMAND [117] publient un cas peu probant d'état infectieux avec hémoculture positive au streptocoque au cours d'une maladie de Bouillaud traitée par la cortisone. Après trois jours d'A.C.T.H. à 100 mg, puis quarante et un jours de cortisone à 100 mg s'est amorcée une reprise fébrile avec hémoculture positive. Il ne s'agissait pas de streptocoque viridans mais d'un streptocoque non hémolytique très sensible à la pénicilline et à presque tous les antibiotiques. La pénicilline négativa rapidement les hémocultures et maîtrisa cet état infectieux transitoire.

Jusqu'à présent, nous n'avons envisagé que des cas isolés qui ne permettaient guère d'apprécier à sa juste valeur l'importance de ce risque infectieux au cours des traitements cortisoniques. En 1952, COSTE et coll. [59] comblent cette lacune en apportant la large expérience de la clinique rhumatologique de Cochin qui leur permet de conclure à « la grande rareté des accidents infectieux au cours des traitements cortico-surrénaux ». En effet, sur 400 cas traités à l'époque, ils n'ont observé que quelques infections généralisées : une pyohémie

à staphylocoques associée à une pleurésie purulente, une grippe avec œdème aigu mortel, une perforation appendiculaire sthénique cinq jours après l'arrêt du traitement, enfin deux pneumonies franches aiguës chez deux malades atteints de leucémie lymphoïde, l'une le quinzième jour du traitement par l'A.C.T.H., mortelle malgré les antibiotiques, l'autre au cinquième jour du traitement par la cortisone, guérie par la terramycine malgré la poursuite du traitement cortisonique. Ils signalent encore une pyélonéphrite à colibacilles qui réagit bien aux antibiotiques, deux œdèmes pulmonaires localisés, quatre cas de furonculose, un abcès anthracoïde du sein, un abcès de la marge de l'anus.

En opposition à la rareté de ces accidents généraux, ils soulignent la fréquence des abcès d'injection cortisonique et notent que ces abcès sont toujours à staphylocoques. Cette complication a pratiquement disparu depuis l'emploi de la cortisone par voie orale.

En 1954 à Lyon, BERNHEIM et coll. [15] rapportent l'observation d'un enfant de dix ans atteint d'une chorée à qui ils administrent une dose totale de 1,05 g de cortisone, sans antibiotique associé. Huit jours après l'arrêt du traitement, apparaissent un érythème noueux avec virage de cuti et adénopathie hilare, ainsi qu'une septicémie à staphylocoques sensible à l'association chloromycétine-pénicilline qui la guérit en quinze jours. Les auteurs pensent que la cortisone a masqué les signes de cette septicémie qui ne s'est révélée qu'après l'arrêt du traitement. Quant à la primo-infection, ils pensent qu'il ne s'agit que d'une coïncidence. Après avoir insisté sur le fait qu'il s'agissait là d'un des rares cas où les antibiotiques n'avaient pas été associés au traitement hormonal, ils rapportent un autre cas d'infection staphylococcique chez un enfant de quatre ans qui recevait pour un R.A.A. 100 mg d'A.C.T.H. et 1 million d'unités de pénicilline par jour. La complication se démasqua au dix-huitième jour du traitement, soit après 1,80 g d'A.C.T.H. L'évolution fut fatale.

Ces deux observations sont reprises dans la thèse de Boris VESTERMAN [303]. Il rapporte également un cas de reprise, sous cortisone, d'un processus d'escarrification qui s'était déjà manifesté auparavant, 4 observations où il accuse la cortisone de provoquer des pneumopathies en hiver, un cas de scarlatine, 3 cas d'abcès de la fesse, un cas de « cholécystite post-cortisonique », etc.

En 1954, J. LUBETZKI [180] observe un malade de J. HAMBURGER traité par l'A.C.T.H. pour une néphrose lipoïdique chez qui survient une péritonite à colibacilles d'évolution fatale.

La même année, PAGE [224] rapporte 2 cas de mort chez des rhumatisants recevant depuis plusieurs mois de la cortisone ou de

l'A.C.T.H. L'autopsie révéla dans le premier cas une bronchopneumonie bilatérale avec hydrothorax, dans le second une hépatisation grise de tout un lobe supérieur avec œdème controlatéral. Ces accidents survinrent sans qu'aucun signe pût les laisser prévoir, frappant des sujets apparemment « en bonne santé ». Le premier mourut subitement, le second fut emporté en six heures. L'auteur rappelle à ce sujet que deux cas identiques avaient déjà été décrits dans le rapport annuel du département de rhumatologie de l'hôpital Royal Free. On peut ajouter que dès 1951, un cas semblable avait été signalé par BUNIM dans la discussion du rapport de FINLAND [94] à la II<sup>e</sup> Conférence Clinique sur l'A.C.T.H. Il s'agissait d'un malade recevant de la cortisone pendant quatre semaines qui présenta au terme de ce traitement une aggravation de l'état général dont on ne put déceler la cause. On institua un traitement à l'A.C.T.H. qui rétablit la situation, mais pendant la quatrième semaine du traitement survinrent brutalement une élévation thermique à 40°, des signes de toxémie, un subcoma et le malade mourut sans qu'on ait pu faire de diagnostic. Or, à l'autopsie, on découvrit, outre une hyperplasie cortico-surrénale considérable, des foyers pneumoniques à pneumocoques ayant envahi les cinq lobes pulmonaires. Cette pneumonie n'était pas arrivée au stade d'hépatisation, ce qui expliquait l'absence de symptômes cliniques. De tels faits semblent bien convier, une fois de plus, à se rallier à l'opinion classique que la cortisone masque les signes de l'infection.

En 1955, PHILLIPS et coll. [228] présentent l'observation d'une septicémie à staphylocoques avec endocardite chez une femme de quarante ans traitée par la cortisone pour une érythrodermie. Pendant la première semaine du traitement, la température s'éleva et les hémocultures devinrent positives, laissant pousser un staphylocoque doré hémolytique qui présentait une assez large sensibilité aux antibiotiques *in vitro*. *In vivo*, leur action ne fut que transitoire, le germe devenant progressivement résistant, l'évolution fut fatale. Les auteurs estiment que dans cette observation le rôle néfaste de la cortisone a été certain, et à ce propos, ils disent avoir observé trois autres cas d'affection staphylococcique survenue chez des malades traités par la cortisone. Ils insistent sur la nécessité, chaque fois que l'on peut craindre une infection, d'associer des antibiotiques à titre préventif.

DUBOIS-FERRIÈRE et coll. [82] publient 5 nouvelles observations d'hémopathies malignes soumises à l'hormonothérapie associée aux antibiotiques, chez qui ils ont vu s'installer ou s'aggraver des septicémies à *Candida albicans* qui dans 3 cas furent mortelles. De l'avis des auteurs, l'extension dramatique du muguet a été favorisée par les antibiotiques et par la cortisone.

STRACH [287] rapporte l'observation d'une femme de soixante-quinze ans qui présenta, au cours d'un traitement par l'hydrocortisone, une arthrite suppurée à pneumocoques qui réagit bien à la pénicilline.

Enfin, toujours en 1955, JEUNE, VIALTEL et Mlle LÉVY [152] signalent 2 cas d'accidents intestinaux graves (l'un fut mortel) chez des malades recevant de la cortisone et de la tétracycline. Ils discutent du rôle de la cortisone dans le déterminisme de ces accidents qui sont cependant fréquents avec les seuls antibiotiques.

## 2. AGGRAVATION D'UNE INFECTION MICROBIENNE SOUS CORTICOTHERAPIE

Après avoir envisagé les observations d'infections intercurrentes déclenchées par la cortisone, ce qui revenait à étudier les preuves cliniques d'une action pro-infectieuse de cette hormone, nous verrons maintenant les cas d'aggravation d'une infection microbienne reconnue, c'est-à-dire que nous poserons le problème d'une action favorisante de la corticothérapie sur une infection préexistante.

En 1952, JANBON et coll. [147] ont rapporté le cas d'une polyarthrite aiguë traitée par l'A.C.T.H. Avant tout traitement, on avait retrouvé à trois hémocultures des streptocoques non hémolytiques. Le traitement par l'A.C.T.H. a fait disparaître les manifestations articulaires, mais au troisième jour de ce traitement est apparue une méningite aseptique à polynucléaires, curable par le salicylate.

En 1952 également, RAVINA et coll. [239] observent l'aggravation par l'A.C.T.H., puis par la cortisone, d'une endocardite infectieuse à hémoculture négative.

LAFON et coll. [166], en 1954, rapportent l'observation d'une septicémie à staphylocoques aggravée par la cortisone. Il s'agissait d'une staphylococcémie méconnue avec pneumopathie bulleuse et ostéomyélite vertébrale subaiguë. L'administration de cortisone est suivie, le lendemain même, de l'apparition d'un abcès épidual qui provoque une paraplégie. L'état infectieux est rapidement guéri par l'érythromycine, mais l'intervention, pratiquée au sixième jour de la paraplégie, ne permet aucune récupération. Les auteurs se refusent à admettre une coïncidence et pensent que la cortisone a été capable de déclencher, en vingt-quatre heures, un abcès épidual.

L'observation rapportée en 1955 par FISHER et coll. [98] entre à peine dans le cadre que nous nous sommes fixé. En effet, il s'agit d'un malade traité pour lupus érythémateux, chez qui la cortisone fut maintenue après l'apparition d'une septicémie à staphylocoques, en même temps qu'était instituée la thérapeutique antibiotique par pénicilline et érythromycine à hautes doses. Une hémorragie intestinale survint à la troisième semaine du traitement et emporta le malade. A l'autopsie, on constata l'existence de plusieurs ulcères duodénaux ayant saigné.

Par contre, les 2 observations publiées par A. TRIFAUD en 1955 [299] nous paraissent extrêmement importantes. Il s'agit de deux cas d'ostéomyélite aiguë ayant reçu de la cortisone à la suite d'erreurs de diagnostic. L'action de l'hormone sur les symptômes généraux fut assez variable dans les deux cas ; on doit noter cependant la prolongation de la période septicémique : dans le premier cas, deux hémocultures furent positives à treize jours d'intervalle, la seconde dix-sept jours après le début de l'ostéomyélite ; ce qui représente un délai inhabituel en pareil cas. L'auteur pense d'ailleurs qu'il ne s'agit pas d'une véritable septicémie continue, mais de décharges bactériémiques. Mais c'est surtout l'action de la cortisone sur les signes locaux qui nous paraît intéressante. Sur le premier cliché qui montre des lésions, on relève déjà des modifications importantes au point que l'image évoquerait plutôt un sarcome qu'une ostéomyélite : lésion supra-condylienne diffuse, d'aspect pommelé avec en un point image de rupture corticale. Pas de trace de réaction périostée ni de la moindre tendance reconstructrice. Ce n'est que trois semaines après l'arrêt de la cortisone qu'on note une ébauche d'ostéogénèse réparatrice. Les radiographies de contrôle pratiquées trois mois après le début de la maladie montrent dans les deux cas une réparation beaucoup plus harmonieuse des lésions apparues sous cortisone. Il n'existe pas l'ostéosclérose réactionnelle et les îlots de condensation qui, dans l'ostéomyélite classique, représentent une gêne à la « réhabilitation » conjonctive et favorisent la séquelle caverneuse. Dans la première observation notamment, où existent à la fois des lésions apparues sous cortisone et d'autres apparues après arrêt de l'hormone, les premières ont l'aspect décrit alors que les autres ont l'aspect classique.

Ces observations nous paraissent privilégiées, dans la mesure où elles illustrent avec une rigueur expérimentale l'action anti-inflammatoire de la cortisone. On peut, avec l'auteur, reconnaître que dans ces deux cas : « Il existe une véritable dissociation des phénomènes aggraves et des phénomènes réactionnels. Nous nous trouvons dans les conditions d'une infection se développant à l'état pur, comme sur une

culture de tissus ». Dès lors, on ne peut que conclure sur une ambivalence :

— La cortisone aurait une action néfaste dans la mesure où, rompant les barrières inflammatoires, elle peut favoriser l'essaimage septique.

— Elle aurait par contre une action favorable, notamment sur les lésions locales, dans la mesure où l'état infectieux peut être jugulé par les antibiotiques.

### 3. CONCLUSIONS

Tels sont les principaux cas, que nous offre la littérature, d'infections provoquées ou aggravées par la cortisone. Si l'on veut en tirer quelques conclusions valables concernant ce risque infectieux attribué à la corticothérapie, il importe de dégager certains points.

1° Il existe indiscutablement un petit nombre d'observations qui manquent d'une objectivité rigoureuse. Certains cas n'ont pu être interprétés par leurs auteurs comme témoignant d'une action pro-infectieuse de la cortisone que dans la mesure où ceux-ci admettaient *a priori* la réalité de cette action. Si l'on rejette ce postulat en tant que tel, on s'aperçoit que les faits purs sont dénués de toute signification.

2° Nous avons déjà signalé les restrictions qui nous semblent s'imposer en ce qui concerne les cas d'infection apparus sur des terrains bien particuliers, telles les hémopathies malignes rapportées par DUBOIS-FERRIÈRE. Bien que dénués de valeur expérimentale, ces cas ont cependant l'intérêt de convier à une grande prudence dans l'application d'une corticothérapie à des terrains déficients.

3° Ces restrictions faites, il reste des cas où la cortisone paraît indiscutablement avoir déclenché des infections graves sur des terrains apparemment indemnes de toute tare. C'est sur ces cas seuls que peut se fonder la notion d'une action pro-infectieuse de l'A.C.T.H. et de la cortisone en clinique humaine. Nous tenterons d'en préciser certains caractères :

- a) Ces faits sont très rares. Si l'on considère que la plupart des cas connus furent publiés, et si l'on compare ce petit nombre d'observations à la multitude de malades qui reçoivent de l'A.C.T.H. ou de la cortisone depuis 1949, la proportion apparaît infime. C'est également la conclusion de COSTE en 1952.

Bien que le fait sorte de notre sujet, nous signalerons ici qu'un autre inconvénient attribué à la cortisone, l'éclosion d'une tuberculose, apparaît également rare, puisque SIGUIER et coll. [274] n'en ont relevé que 30 cas publiés de 1951 à 1955.

- b) On peut remarquer qu'un certain nombre de cas de surinfection sont survenus chez des malades qui ne recevaient pas d'antibiotiques associés : SIGUIER [274], ANTOPOL [4], premier cas de BERNHEIM [15], PAGE [224], PHILLIPS [228]. Mais il existe aussi d'autres cas où les antibiotiques n'ont pas empêché le développement d'un processus infectieux. Nous pensons néanmoins que leur association au traitement hormonal doit rester sinon systématique, du moins largement indiquée, au moindre soupçon d'une infection latente qui risquerait, sous cortisone, de prendre des proportions dramatiques.
- c) Les notions de durée d'application du traitement et de dose totale d'hormone administrée nous semblent revêtir une certaine importance. Dans les 2 observations de SIGUIER et coll. [273, 274], les malades avaient reçu 4,5 g en vingt-trois jours dans le premier cas, 7 g en cinq semaines dans le second. Le premier malade de BERNHEIM [15] a dix ans, il reçoit 1,05 g de cortisone, le second a quatre ans et reçoit 1,80 g d'A.C.T.H. en dix-huit jours. Les malades de PAGE [224] reçoivent de la cortisone pendant plusieurs mois. Sans doute un nombre bien supérieur de rhumatisants a reçu de la cortisone pendant des mois sans présenter la moindre complication infectieuse, néanmoins nous croyons nécessaire de souligner dès maintenant cette notion de doses que nous retrouverons dans l'étude expérimentale.
- d) Une autre notion importante sur le plan expérimental est celle de la date d'application de l'hormone par rapport à la survenue de l'infection. C'est pourquoi nous avons distingué ici les infections qui peuvent paraître déclenchées par la cortisone, et celles qui semblent aggravées par cette substance. Nous nous bornerons à noter que les cas observés sont beaucoup plus fréquents dans le premier groupe que dans le second, et plus significatifs.
- e) Enfin, on ne pourra qu'être frappé par la fréquence des staphylococcies parmi les infections apparues sous cortisone. Et déjà s'affirme l'originalité de ce germe, mystérieux entre tous, dont notamment les rapports singuliers avec la cortisone paraissent des plus imprévisibles.

Au terme de ce chapitre où nous avons envisagé les faits témoignant d'une action défavorable de la corticothérapie vis-à-vis des infections microbiennes, nous croyons pouvoir conclure de la façon suivante :

- l'action pro-infectieuse de l'A.C.T.H. et de la cortisone se manifeste rarement en clinique humaine ;
- lorsqu'elle se manifeste, il s'agit presque toujours d'infections graves, survenant avec prédilection sur des terrains déficients, ou après administration de doses importantes d'hormone.

En conséquence, bien que ce risque d'infection ait été considérablement exagéré, il existe et justifie les précautions classiques à appliquer aux traitements par l'A.C.T.H., la cortisone ou l'hydrocortisone.

---

## CHAPITRE II

### **Action favorable de la corticothérapie dans les infections microbiennes**

---

Les faits témoignant d'une action favorable de la corticothérapie dans les infections microbiennes furent, en fait, mis en évidence presque aussi tôt que les faits contraires que nous venons d'envisager. Pourtant, ils ne bénéficièrent pas de la large diffusion des premiers, et il fallut attendre quelques années avant que la majorité des praticiens leur accordât une valeur. Cette différence semble explicable, en effet les premiers paraissaient logiques : il était normal que la cortisone, hormone anti-inflammatoire, inhibant les défenses de l'organisme, provoquât une exaltation des processus infectieux ; à l'opposé, l'action bénéfique de l'A.C.T.H. ou de la cortisone dans une maladie infectieuse se présente comme un fait très difficilement explicable dans le cadre des conceptions physio-pathologiques actuellement en vigueur.

Nous limitant toujours aux infections microbiennes, nous allons envisager ces faits. Nous les grouperons par germes, en soulignant le caractère relativement arbitraire de cette classification, car l'action plus ou moins favorable de la cortisone n'a jamais présenté une relation très étroite avec le germe en cause. Toutefois, cette nosologie a l'avantage de dégager à propos de certaines affections des modes d'action particuliers de l'hormone.

#### 1. FIÈVRES TYPHOIDES ET PARATYPHOIDES

C'est dans la fièvre typhoïde que la cortisone obtient ses premiers succès, c'est dans cette maladie que son action favorable se révèle la plus constante.

En 1950, ROCHE [255, 256] le premier utilisa l'A.C.T.H. dans 2 cas de fièvre typhoïde et 1 cas de paratyphoïde A sans aucun autre traitement. Dans 2 cas, il obtint une apyrexie en moins de vingt-quatre heures ainsi qu'une amélioration persistante de l'état clinique. Le troisième cas fut un échec. Il a étudié les taux d'agglutination aux antigènes O et H et n'a retrouvé aucune modification dans les 3 cas. De même l'administration d'A.C.T.H. n'a eu aucune action sur les hémocultures. L'auteur en conclut que l'hormone n'agit pas sur l'agent microbien ni sur les mécanismes de l'immunité, il s'agit d'une action purement symptomatique sur les manifestations cliniques de la maladie. L'auteur voit là le seul intérêt de la corticothérapie : elle permet d'obtenir l'apyrexie et l'amélioration des symptômes dès le premier jour, alors qu'il faut quatre ou cinq jours pour obtenir le même résultat avec la chloromycétine. Elle peut donc être utile comme adjuvant au traitement antibiotique, dans les premiers jours de la maladie.

En 1951, SMADEL [276] obtenait de bons résultats en associant la cortisone et la chloromycétine. La même année, WOODWARD et coll. [311] confirmaient les travaux de ROCHE en utilisant la cortisone seule chez 7 typhiques. Ils confirmaient notamment l'absence de toute action anti-microbienne comme le prouvent la persistance d'hémocultures positives chez des malades apparemment guéris, et l'échec dans le traitement par la cortisone d'un porteur de germes.

En 1952, à Tunis, DURAND et RENOUX [84] reprennent le problème de l'association cortisone-chloramphénicol dans une statistique de 37 cas. Ils prescrivent la cortisone pendant 2 jours en une dose totale de 450 à 500 mg chez l'adulte, 300 mg chez l'enfant. La chloromycétine est administrée à la dose de 2,5 g les quatre premiers jours, puis 2 g pendant quatre à six jours, enfin 1,5 g pendant les six à huit jours suivants. Dans ces conditions de traitement, les résultats peuvent être schématisés de la façon suivante :

— L'apyrexie est obtenue en général en moins de quinze heures. Elle est d'autant plus importante que la température initiale était plus élevée. Sous réserve d'une posologie optimum, l'apyrexie obtenue est définitive après deux jours de traitement.

— Les signes toxiques de l'atteinte cérébrale cèdent aussi rapidement que la fièvre, et, de l'avis des auteurs, c'est là peut-être l'indication principale de la cortisone.

— Aucune mortalité, aucune complication n'ont été observées chez les 37 malades, malgré l'état grave à l'entrée, de la moitié d'entre eux.

— Les auteurs n'ont pas constaté d'effet pro-infectieux de la cortisone, probablement, pensent-ils, parce qu'ils ont employé des doses faibles pendant un temps très court.

— Ils ont constaté une disparition rapide des germes dans les selles. Ils soulignent que cette stérilisation des selles n'est pas habituelle au cours du traitement par la seule chloromycétine.

— L'incidence de la thérapeutique cortico-surrénale sur le séro-diagnostic est variable, néanmoins, dans la moitié des cas la guérison est accompagnée d'une baisse du taux des agglutinines. Cette baisse allant même, chez 7 malades, jusqu'à disparition complète d'anticorps appréciables. Les auteurs craignent que ce fait ne traduise une immunisation insuffisante, en conséquence ils appliquent systématiquement la vaccination T.A.B. à leurs convalescents.

En 1952, dans une seconde communication, WOODWARD, SMADEL et coll. [312] présentent 32 cas de typhoïde traités par la thérapeutique combinée cortisone-chloramphénicol. Ils appliquent 700 mg de cortisone intra-musculaire en quatre jours ou des doses plus fortes par voie orale.

Signalons qu'en 1952 également, à la suite de ROCHE, RUIZ SANCHEZ [265], BURTON et MAC DERMOTT [32] ont utilisé l'A.C.T.H. dans le traitement des fièvres typhoïdes avec des résultats comparables à ceux enregistrés avec la cortisone. Ces faits tendent à prouver que les fonctions cortico-surrénales ne sont pas gravement atteintes dans la fièvre typhoïde et que l'efficacité de la corticothérapie ne peut s'expliquer par une action hormonale supplétive.

En 1953, à Tunis, DANA et coll. [66] présentent 13 cas traités par la cortisone et le chloromphénicol. Leurs résultats diffèrent sur plusieurs points de ceux de DURAND et RENOUX :

— Chute thermique et disparition du tufus sont obtenus aussi rapidement (douze à vingt-quatre heures au plus). Toutefois dans 1 cas cette chute thermique s'est accompagnée d'un choc.

— Les résultats des hémocultures et des séro-diagnostic ne paraissent pas avoir été modifiés. Dans 1 cas, un séro-diagnostic négatif avant le traitement est devenu positif après. Une hémoculture s'est positivée lors d'une rechute neuf jours après le traitement.

— Les auteurs ont observé des complications : 3 cas d'encéphalite survenus au cours du traitement ou après, 1 cas d'hémorragie intestinale apparue avant traitement où la thérapeutique combinée associée aux transfusions n'a pas permis d'arrêter l'hémorragie.

— Enfin les rechutes ont été extrêmement fréquentes (5 cas sur 13). Leur fréquence pose le problème de l'immunité après traitement.

Rappelons que les auteurs utilisent des doses d'hormones semblables à celles proposées par DURAND et RENOUX : 500 mg en trois ou deux jours.

En 1954, DURAND et RENOUX [87] apportent une nouvelle statistique de 60 cas, concernant des enfants âgés de vingt mois à quinze ans. Ils n'ont eu aucun décès, 46 succès rapides, 10 succès avec une légère reprise thermique aux troisième et quatrième jours, 2 rechutes et 2 échecs qu'ils disent avoir transformés en succès en changeant d'antibiotique.

La même année, en Italie, GAMBARDELLA et MOLESE [106] étudient l'action de la cortisone employée seule dans 10 cas et associée au chloramphénicol dans 8 cas. Dans le premier groupe, 7 sur 10 des malades ont guéri avec la cortisone seule, les 3 autres ont dû recevoir ultérieurement du chloramphénicol. Dans le deuxième groupe, 7 malades ont guéri, le huitième avait été admis à l'hôpital au vingt et unième jour de la maladie, dans un état très grave, et mourut dans un collapsus cardio-vasculaire. Par ailleurs les auteurs n'ont constaté qu'une action extrêmement discrète, voire même discutable vis-à-vis de la production des anticorps. En conclusion, les auteurs écrivent que la cortisone peut à elle seule guérir une fièvre typhoïde, que, loin d'être dangereuse, l'association de petites doses de cette hormone au chloramphénicol pendant trois ou quatre jours est très utile dans le traitement habituel de la fièvre typhoïde, et que l'association cortisone-chloramphénicol est nécessaire dans les typhoïdes à tableau clinique très grave et hypertoxique.

Ils emploient des doses de 100 mg par jour les deux premiers jours et de 50 mg les deux jours suivants ; le chloramphénicol, lorsqu'il est associé, est administré à la dose de 1 g par jour pendant dix jours. Dans un autre article [105], les mêmes auteurs rapportent qu'ils ont utilisé la cortisone seule, par voie intra-dermique à la dose de 25 mg par jour. Malheureusement dans les 6 cas rapportés, il s'agissait de malades vus tardivement, et dans ces conditions l'action thérapeutique est difficilement appréciable.

Toujours en 1954, WISSEMAN, SMADEL et coll. [310] reprennent leurs études sur l'association de la cortisone et du chloramphénicol dans les fièvres typhoïdes. Pour essayer de préciser les effets de l'hormone, ils ont traité 18 malades, du neuvième au seizième jour de leur maladie, avec des doses uniformes de chloromycétine et des doses variables de cortisone : de 300 à 500 mg le premier jour, 100 à 200 mg les jours suivants, certains malades ne recevant de cortisone que le premier jour. De ces études, les auteurs concluent :

— Les manifestations cliniques disparaissent six heures après le début du traitement.

— L'effet anti-thermique d'une dose simple de cortisone par voie orale fut temporaire. Les auteurs conseillent, pour éviter la reprise

des symptômes, de continuer l'administration de cortisone pendant un temps égal à celui qui est nécessaire pour obtenir l'apyrexie avec la seule chloromycétine, soit environ quatre jours.

— L'incidence des rechutes et des complications ne parut pas modifiée par l'adjonction de la cortisone au traitement.

— Les auteurs considèrent enfin que la cortisone n'a aucune action sur la cause même de la maladie et qu'elle n'a aucune action neutralisante vis-à-vis des toxines typhiques.

En 1954, en Allemagne, HEILMEYER [135] a traité 3 cas de typhoïde avec succès, en associant l'A.C.T.H. ou la cortisone à la chloromycétine. Il n'a pas constaté d'action inhibitrice sur la formation des anticorps.

En 1955, GAUBERT et coll. [107] ont eu l'occasion, au cours d'une épidémie, d'observer 149 cas de fièvre typhoïde. Parmi ceux-ci, ils en ont traité 50 par l'association cortisone-chloromycétine. Le choix de ces malades fut déterminé soit par l'intensité des symptômes à l'entrée, soit par la résistance de la fièvre à la chloromycétine. Il se peut que ce choix explique en partie pourquoi l'apyrexie et la disparition des symptômes furent moins rapidement obtenus que dans la plupart des observations précédentes. Les doses employées furent d'ailleurs moins fortes que celles adoptées par DURAND et RENOUX ; les auteurs obtinrent leurs meilleurs succès avec des doses de 100 mg par jour pendant trois jours. Le pourcentage des rechutes n'a pas paru différer sensiblement chez les malades recevant seulement de la chloromycétine et chez ceux qui recevaient en outre de la cortisone.

En Italie, INTROZZI et MAINOLI [144] ont utilisé la cortisone seule dans 4 cas, et associée au chloramphénicol dans 39 cas. Ils faisaient en règle 300 mg le premier jour, 200 mg le deuxième jour, ce n'est que dans les cas graves qu'ils administraient encore 100 mg le troisième jour. Leurs résultats confirment ceux de leurs prédécesseurs : ils obtiennent constamment l'apyrexie en vingt-quatre heures dans les plus mauvais cas, en huit heures dans les meilleurs. On peut constater par ailleurs que les 4 malades qui ont reçu de la cortisone seule ont réagi, au point de vue thermique, de la même façon que les cas traités par association cortisone-chloramphénicol. Ces 4 malades ont guéri sans rechutes ; mais les coprocultures sont restées positives. Les auteurs concluent leur travail en souhaitant que la thérapeutique de la fièvre typhoïde par l'association cortisone-chloramphénicol entre dans la pratique courante, tout au moins pour les cas graves.

En Allemagne, GROS et TILLING [123] ont utilisé les glucocorticoïdes chez 12 malades à des doses de 100 à 150 mg par jour pendant

trois jours. Leurs résultats confirment, dans l'ensemble, les publications précédentes.

Au Congrès d'Alger, en 1955, BENHAMOU et coll. [11] étudiant les « Renforts de l'antibiothérapie », présentent au chapitre typhoïde une synthèse de la question. Leurs conclusions sont fondées sur l'étude de 80 cas personnels traités par l'association cortisone-chloramphénicol. Ils mettent en garde contre certains écueils :

- éviter les doses trop faibles de cortisone ;
- éviter les traitements trop courts ainsi que les traitements discontinus, par crainte de collapsus par alternatives d'hypothermie et de rechutes fébriles ;
- ne pas utiliser la cortisone seule, par crainte des rechutes.

Dans ces conditions, ils conseillent :

- de prescrire une corticothérapie forte et continue, en utilisant la cortisone de préférence à l'A.C.T.H. à des doses de 5 mg par kg chez l'adulte, soit 300 mg pendant deux jours, 200 mg pendant deux jours, 100 mg pendant deux jours. Chez l'enfant, ils proposent de prescrire 10 mg par kg de poids ;
- d'associer systématiquement la chloromycétine à doses moyennes (2 g) et discontinues (du premier au septième jour ; puis du douzième au seizième jour) pour éviter la rechute qui se produit habituellement vers le quatorzième jour. }

Dès lors, l'apyrexie est obtenue rapidement, le typhus cède également en moins de vingt-quatre heures et le malade subit, à peu de frais, l'évolution de la maladie. Certaines complications qui restaient fréquentes et graves avec la chloromycétine, notamment myocardite et collapsus, ont disparu depuis l'emploi de la cortisone. Les rechutes ne sont pas fréquentes, les auteurs en ont néanmoins observées 10 sur les 80 cas, qu'ils disent dues, pour la plupart, à des erreurs thérapeutiques.

Les résultats observés au point de vue biologiques peuvent paraître assez surprenants : les auteurs déclarent, en effet, que l'hémoculture, positive avant le traitement, se négative en quelques heures, avant même que l'apyrexie soit réalisée. Ils n'ont pas observé d'influence de la cortisone sur les séro-diagnostics.

Les accidents observés ont été très rares ; sur 3 cas de perforation intestinale, 2 ont guéri, dont un, semble-t-il, sous l'influence de la cortisone ; le troisième est mort, après que l'on ait arrêté la cortisone sur la constatation d'une hyperleucocytose qui faisait craindre la perforation.

Les auteurs terminent ce chapitre par les indications de la thérapeutique combinée cortisone-chloramphénicol dans les fièvres typhoïdes :

— Les formes malignes et les formes prolongées constituent pour eux une indication formelle.

— Dans les formes communes, ils prescrivent également la cortisone, car le pronostic d'une fièvre typhoïde est imprévisible, et prescrire la cortisone sans attendre permet d'éviter à coup sûr l'apparition d'une forme maligne. « C'est douze heures d'attente au lieu de cent heures d'incertitude... ».

— Les contre-indications sont rares. En dehors de la péritonite déclarée, on s'abstiendra d'employer la cortisone chez les tarés (insuffisants rénaux ou cardiaques, diabétiques, vieillards).

Les conceptions de BENHAMOU sont reprises et développées dans la thèse de son élève BONTHOUX [24] qui rapporte en détail les observations de 85 cas de typhoïde traités par la cortisone et la chloromycétine. Relevant les séro-diagnostic des malades, il arrive, comme la plupart des auteurs, à la conclusion que la cortisone n'empêche pas la formation des anticorps dans le cas particulier de la fièvre typhoïde. A l'appui des déclarations de BENHAMOU, il cherche à fixer avec précision les doses optima et les modalités d'administration de l'hormone. Il présente notamment un certain nombre de courbes thermiques où s'observent des reprises à la suite de traitements insuffisants ou discontinus.

Dans le même ordre d'idées, Madame BERTRAND-FONTAINE et J. SCHNEIDER [18] signalent un cas où semble s'affirmer cette notion de dose optimum et de dose minimum active. Il s'agit d'un Nord-Africain de dix-neuf ans hospitalisé pour un état septicémique, le bacille d'Eberth pousse sur la première hémoculture, par contre les coprocultures sont négatives et le resteront. La guérison sera obtenue sans complications ni rechute. Tout l'intérêt de cette observation réside dans l'évolution thermique des premiers jours telle qu'elle apparaît dans la courbe des températures prises toutes les trois heures que nous reproduisons ici (*fig. 1*).

On constate que le premier jours, la température est à peu près en plateau à 40°5, on a prescrit 1,5 g de tifomycine. Le lendemain, on porte la dose de tifomycine à 2 g et l'on ajoute 70 mg d'hydrocortisone, en vingt-quatre heures la température tombe en dessous de 37°5, on diminue la dose d'hydrocortisone à 50 mg, au matin du quatrième jour la température est remontée à 40°. On reprend alors la dose initiale de 70 mg, la température baisse à nouveau, mais il

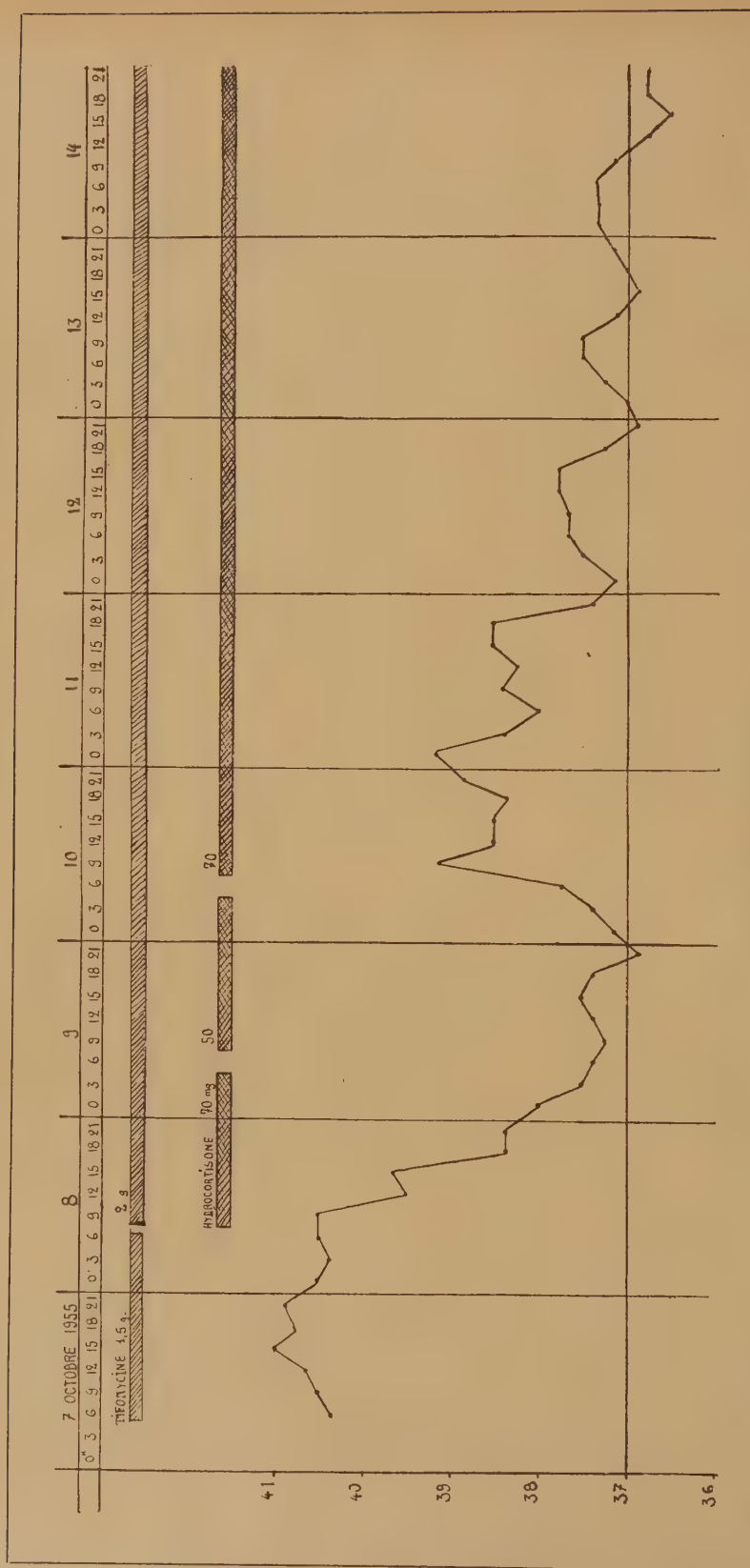


FIGURE 1

faudra cette fois-ci quarante-huit heures pour obtenir une apyrexie relative et quatre à cinq jours pour obtenir une apyrexie absolue et définitive. Il paraît peu discutable que dans le cas présent il existait bien une dose minimum active d'hormone (puisqu'aucune autre cause n'existait qui pût expliquer cette reprise thermique) et que cette dose se situait entre 50 et 70 mg d'hydrocortisone.

## CONCLUSIONS

De l'ensemble de ces travaux se dégage une certaine unité et l'on peut considérer, dès maintenant, que l'utilisation de la cortisone dans le traitement des fièvres typhoïdes est codifiée.

### 1. SUR LE PLAN PRATIQUE

De la vaste expérience accumulée par de nombreux auteurs travaillant sur des terrains divers et suivant des techniques différentes, nous croyons pouvoir dégager un certain nombre de principes régissant la thérapeutique hormonale des fièvres typhoïdes.

#### a) Les indications :

- Certaines nous paraissent formelles, ce sont les formes malignes et les formes prolongées réagissant mal à la chloromycétine.
- Quant aux formes communes, les indications en sont beaucoup plus discutables et resteront sans doute, pour un temps encore, essentiellement soumises aux conceptions personnelles concernant les dangers de la thérapeutique hormonale.

BENHAMOU étudiant la typhoïde en Afrique du Nord où, de son propre avis, 20 % des cas sont graves et susceptibles d'entraîner la mort, propose une association systématique de cortisone au traitement antibiotiques. Il souligne ainsi, très justement, qu'il est impossible de prévoir quelle forme sera grave, quelle autre évoluera de façon habituelle.

Le problème se pose-t-il différemment en milieu métropolitain où l'endémie typhique est beaucoup moins menaçante, où il s'agit très souvent de sujets ayant déjà reçu du vaccin et qui, de ce fait, présentent dans bien des cas des formes atténuées ? Il n'en reste pas moins vrai que le risque d'une aggravation secondaire, pour être moins fréquent sur le plan statistique, n'en est pas moins réel. A prescrire systématiquement de la cortisone, on ne risque guère que de la prescrire sans nécessité dans la plupart des cas, on se réserve aussi la chance de sauver quelques malades. Nous ne croyons pas négligeable enfin

d'obtenir l'apyrexie en douze ou vingt-quatre heures, de faire disparaître tout obnubilation et d'assurer au malade une évolution moins pénible de sa maladie.

Tous ces avantages ne pourraient être contrebalancés que par les risques de l'hormonothérapie. Dans les conditions où elle est appliquée ici, nous les croyons pratiquement nuls. Si l'on s'abstient de prescrire de la cortisone à des insuffisants cardiaques ou rénaux, à des diabétiques, à des vieillards ou à des tarés, aucun danger n'est à craindre. Quant au risque d'une immunisation insuffisante, il reste du domaine de l'hypothèse, DURAND et RENOUX ayant été les seuls de tous les expérimentateurs à présenter des faits positifs.

*b) Les modalités d'application :*

Deux points sont acquis :

- La cortisone ou l'hydrocortisone sont toujours préférables à l'A.C.T.H.
- La cortisone doit toujours être associée à la chloromycétine.
- Quant au mode d'administration, au traitement « éclair » de DURAND et RENOUX, nous préférons la méthode de BENHAMOU qui prescrit des doses relativement fortes pendant six jours. Il semble d'ailleurs que ces doses puissent être réduites dans un bon nombre de cas, en pratique métropolitaine au moins.

## 2. SUR LE PLAN THÉORIQUE

L'utilisation de la cortisone dans le traitement des fièvres typhoïdes présente un intérêt considérable au point de vue théorique, en objectivant d'une façon expérimentale la dissociation entre les deux éléments de la maladie infectieuse : l'élément spécifique microbien et la réaction non spécifique de l'organisme.

Un point doit tout d'abord être précisé : la cortisone n'a aucune action antibiotique sur le germe de la maladie, hémocultures et coprocultures restent positives lorsqu'on l'emploie seule, nous verrons en outre dans l'étude expérimentale qu'une action bactéricide de la cortisone n'a jamais pu être mise en évidence.

Or le fait brutal que nous observons dans les traitements par la cortisone et le chloramphénicol est celui-ci : la cortisone fait disparaître tous les signes de la maladie avant que le chloramphénicol ait eu le temps d'en tuer les germes.

On est donc obligé de conclure que la maladie infectieuse, en tant qu'expression clinique, est entièrement constituée par les réactions de l'organisme à l'agent microbien. C'est ce qu'avait montré REILLY en

reproduisant expérimentalement une fièvre typhoïde par irritation des plexus mésentériques, attirant ainsi l'attention sur l'importance de l'imprégnation toxinique du système neuro-végétatif dans la fièvre typhoïde.

La cortisone exerce-t-elle une action antitoxique ? C'est ce que nous envisagerons plus loin.

## 2. MÉNINGOCOCCIES ET SYNDROMES DE WATERHOUSE-FRIDERICHSEN

Dans le cadre des infections à méningocoques, la plupart des observations concernent des syndromes de Waterhouse-Friderichsen, affections qui par leur physio-pathologie même semblaient devoir bénéficier des effets de la corticothérapie.

En 1951, NELSON et GOLDSTEIN [219] publient le premier succès dû à la cortisone dans le traitement de cette affection d'une exceptionnelle gravité. Il s'agit d'un enfant de onze ans hospitalisé dans un état de choc particulièrement alarmant et qui résistait à tous les traitements : plasma, sérum salé, extraits cortico-surrénaux totaux. L'administration de cortisone fut suivie d'une amélioration spectaculaire : l'enfant sortit de son état de choc en moins de quatre heures. La dose initiale de cortisone était de 37,5 mg, elle fut répétée deux mois à six heures d'intervalle. A ce traitement avaient été associées de la pénicilline et de la chloromycétine. L'enfant sortit guéri de l'hôpital quelques jours plus tard. Les auteurs rapportent une seconde observation, celle d'une femme de vingt-huit ans qui, après vingt-quatre heures d'aggravation à l'hôpital, était dans un état comateux. Elle fut sauvée par l'administration de 100 mg de cortisone toutes les six heures. Elle reçut en tout 500 mg de cortisone et guérit sans séquelles.

A propos de ces observations, NELSON et GOLDSTEIN soulignent que la nature du choc observé dans ce syndrome est très différente de celle du choc traumatique ou hémorragique, notamment il n'existerait pas de modifications importantes de l'équilibre électrolytique, ce que l'on peut rapprocher du fait que la D.O.C.A. et les extraits surréniaux totaux furent inopérants. Il semble aux auteurs que lorsqu'un état de choc survient au cours d'une maladie infectieuse, il est d'une nature particulière et qu'il peut être lié à des effets des 11-oxystéroïdes ou des 17-cétostéroïdes portant en particulier sur la perméabilité de la membrane cellulaire.

La même année, NEWMAN [220] guérit, grâce à la cortisone administrée par voie intra-veineuse, un enfant de quatre ans hospitalisé dans un état comateux qui résistait à toutes les thérapeutiques classiques. Il reçut d'abord 75 mg, dose répétée six heures plus tard, puis 25 mg toutes les six heures pendant trois jours.

L'année suivante, BREEN et coll. [30] rapportent 2 cas dans lesquels ils ont utilisé la cortisone aux doses de 25 mg toutes les six heures. Leur premier malade, un enfant de deux ans et demi, était dans un coma pré-mortel, il fut considérablement amélioré mais décéda cinq jours plus tard d'une hémorragie cérébrale massive que les auteurs attribuent plus au processus méningitique qu'à la cortisone. Le second malade, dont le traitement fut commencé douze heures après le début de la maladie, guérit complètement et rapidement.

HODES et coll. [139] rapportent 3 cas de syndrome de Waterhouse-Friderichsen. Deux furent guéris par l'association d'A.C.T.H. et de cortisone. Le troisième, un enfant de cinq mois amené moribond à l'hôpital, mourut une heure après son entrée, avant que le traitement ait pu agir.

En 1953, CORCOS et coll. [55] présentent à la Société de Pédiatrie de Paris, l'observation d'un enfant de onze ans ayant présenté un purpura fulminans avec coma et collapsus associé à une méningite à méningocoques ; la guérison fut obtenue par les antibiotiques associés à la cortisone.

Dans la discussion, KAPLAN déclare avoir traité 2 cas de purpura fulminans : le premier est mort à la sixième heure, le second traité dès le début des accidents a guéri.

BAUMANN et coll. [9] obtiennent la guérison d'un enfant de trois ans avec des doses considérables : 100 mg d'hydrocortisone intra-veineuse et 100 mg de cortisone intra-musculaire les deux premiers jours, 50 mg le troisième jour, 25 mg le quatrième jour, 80 unités d'A.C.T.H. les quatrième et cinquième jours.

En 1954, W. PULVER [236] rapporte 3 cas dont 2 succès et 1 échec. Ce dernier concernait un enfant de deux ans présentant un syndrome typique qui ne réagit pas à l'association pénicilline-cortisone-percortène. Néanmoins, l'auteur conseille l'association du percortène à la cortisone.

La même année, HUGENTOBLE et HOIGNE [141] enregistrent un échec, chez un adulte présentant une méningite à méningocoques avec syndrome de Waterhouse-Friderichsen. Malgré l'association cortisone-pénicilline, la maladie se compliqua de péricardite et de pleurite et l'apyrexie ne fut obtenue qu'au quatorzième jour, lorsqu'on eut ajouté de la chloromycétine.

VON RECHENBERG [242] a observé trois cas, dont 2 décès rapides avant toute thérapeutique et 1 succès dû à l'association pénicilline-cortisone chez un enfant de trois ans.

En 1955, un grand nombre d'observations soulignent les heureux effets de la cortisone dans le purpura fulminans méningococcique.

MONNET [206] l'a utilisé deux fois, dans 1 cas elle permet d'obtenir la guérison, par contre dans l'autre elle n'a pas empêché la mort.

BAHR et LEVY [6] rapportent également 1 succès.

GRIFFIN et DAESCHNER [122] sur 36 malades atteints de méningococcies, ont observé 5 cas de syndrome de Waterhouse-Friderichsen : 2 succombèrent avant qu'on ait pu les traiter, les 3 autres survécurent. Outre pénicilline, sulfadiazine, noradrénaline, ils reçurent 25 à 100 mg de cortisone intra-musculaire, quatre fois par vingt-quatre heures, pendant cinq à sept jours.

JEUNE et coll. [151] rapportent 2 succès obtenus grâce à l'administration d'urgence de 50 mg de cortisone et 25 mg d'A.C.T.H., chez deux enfants âgés respectivement de quatre ans et dix-huit mois. Ils estiment que dans des cas semblables la cortisone doit être administrée à doses massives (de préférence à l'A.C.T.H.). A l'encontre de la plupart des auteurs, ils arrêtent le traitement hormonal après le premier jour. A leur avis, la cause est jugée dès la fin du premier jour. Parallèlement à ces deux succès, ils reconnaissent avoir enregistré 4 échecs : 3 vus tardivement sont morts en trente minutes, deux heures et sept heures. Le dernier, un nourrisson de cinq mois et demi déjà guéri d'une méningite suppurée à l'âge de trois mois, est mort d'un purpura fulminans malgré un traitement correct et précoce.

Toujours en 1955, FRIDERICHSEN [103] consacre une mise au point au syndrome qui porte son nom. Il reprend ses conceptions d'une insuffisance surrénale aiguë en rapport avec une « apoplexie hémorragique des surrénales ». Il ne voit d'ailleurs dans l'action favorable des glucocorticoïdes qu'une confirmation de cette insuffisance surrénale, l'action de la cortisone dans le purpura fulminans ne peut être, pour lui, qu'une action supplétive. Dans ces conditions, il est difficile de comprendre pourquoi il propose d'associer l'A.C.T.H. à la cortisone. Ses explications sur ce point (l'insuffisance surrénale pourrait être secondaire à une atteinte hypophysaire) restent peu convaincantes.

BENHAMOU et coll. [11] présentent l'observation d'une femme atteinte de méningococcie subaiguë chez qui ils associèrent à la chloromycétine et à la gantrisine, la cortisone aux doses de 400 mg le premier jour, 250 mg les deux jours suivants, puis 200, 150, 100 et

50 les quatre jours suivants. En moins de six heures, elle sortait de son coma, en vingt-quatre heures elle devenait consciente. Ils soulignent qu'ils n'ont jamais observé un tel résultat auparavant, dans un cas semblable.

GROS et TILLING [123] signalent également un succès dans une méningite à méningocoques.

Enfin, MERAB et CHAIA [201] rapportent le cas d'une méningite à méningocoques extrêmement grave qui était dans le coma depuis six jours et présentait une hémiplégie droite. Elle a été améliorée dès le troisième jour d'un traitement associant la cortisone et les antibiotiques, les symptômes pyramidaux ont disparu le cinquième jour, et la guérison, sans séquelles, a été obtenue dès le dixième jour.

## CONCLUSIONS

Au même titre que dans la fièvre typhoïde, nous devons reconnaître que de l'ensemble de ces observations se dégagent un certain nombre de points que l'on peut considérer comme acquis.

### 1. SUR LE PLAN PRATIQUE

— Des faits étudiés ressort la nécessité d'une application précoce et massive de l'hormone, la plupart des échecs relevant d'un retard dans la thérapeutique. L'administration de cortisone s'impose dans tous les cas de syndrome de Waterhouse-Friderichsen. Elle doit être considérée comme une thérapeutique d'urgence, et même souvent d'extrême urgence. Il est dans certains cas légitime de recourir à la voie d'administration la plus rapide, la perfusion intra-veineuse.

— Le choix des doses ne peut être systématisé, il est fonction de l'état du malade, de son âge et de sa réaction au traitement. Dans les cas les plus graves, le traitement doit être mené comme la réanimation d'un choc traumatique.

— Il semble logique de préférer la cortisone à l'A.C.T.H.

— On ne négligera pas les thérapeutiques classiques du choc : sérum salé, plasma, éventuellement transfusion, noradrénaline et analeptiques.

— Enfin, il est évident que la cortisone permet essentiellement d'arracher le malade à la mort dans l'immédiat, mais qu'elle serait sans doute incapable d'assurer, seule, une guérison définitive de la méningococcémie. La thérapeutique antibiotique, si elle n'est pas suffisante, demeure donc nécessaire, et doit, de toute évidence, être associée dans tous les cas.

## 2. SUR LE PLAN THÉORIQUE

La discussion est centrée sur la physio-pathologie de l'affection, telle que l'envisage FRIDERICHSEN.

- a) La plupart des auteurs admettent la réalité de l'insuffisance surrénale aiguë dans le syndrome de Waterhouse-Friderichsen. Ils s'appuient notamment sur des constatations anatomo-pathologiques qui semblent probantes. Ce fait peut être considéré comme acquis.
- b) Suffit-il à expliquer l'allure clinique et l'évolution particulières de ce syndrome ? Nous ne le croyons pas. Il semble s'agir de tout autre chose que d'une insuffisance surrénale pure telle qu'on l'observe dans une poussée addisonienne. On sait, par exemple, que la plupart de ces cas ne sont pas améliorés par la D.O.C.A. ni par les extraits surrénaux. NELSON et GOLDSTEIN ont souligné le fait, ils pensent, comme nous l'avons vu, que les altérations hormonales portent essentiellement sur la production des 11-oxy et 17-cétostéroïdes, alors que l'équilibre hydro-minéral n'est pas modifié. Dans ces conditions, on peut sans doute admettre que la guérison obtenue après administration de gluco-corticoïdes sous la forme de cortisone répond à une action hormonale, mais il faut reconnaître aussi qu'il s'agit alors d'une action hormonale très particulière, d'une haute spécificité, qui déborde largement les conceptions de FRIDERICHSEN.
- c) Cette dernière hypothèse étant admise, nous ne serions pas encore en droit de prétendre posséder la clef du problème. Il resterait à expliquer pourquoi l'A.C.T.H. semble aussi active que la cortisone, quand la nécrose hémorragique des surrénales devrait la priver de son récepteur. Il resterait enfin à expliquer les guérisons obtenues par la cortisone ou l'A.C.T.H. dans d'autres maladies infectieuses ne comportant pas une atteinte de la fonction cortico-surrénale.

En conclusion, nous nous limiterons au syndrome de Waterhouse-Friderichsen et nous proposerons (provisoirement) de reconnaître que la cortisone a certainement une action hormonale substitutrice, mais que cette action est insuffisante à expliquer les guérisons spectaculaires obtenues par ce produit et qu'en conséquence il faut envisager un autre mode d'action : action tissulaire directe, obtenue tant avec l'A.C.T.H. qu'avec la cortisone.

### 3. STAPHYLOCOCCIES

Avant d'aborder l'étude de la corticothérapie dans les affections à staphylocoques, il importe de souligner quelques particularités de ce germe. En effet, depuis l'apparition des antibiotiques, le staphylocoque semble s'adapter et organiser sa résistance aux antibiotiques successifs qu'on lui oppose, obligeant à des contrôles fréquents des antibiogrammes et à des changements d'antibiotiques. Il faut en outre noter d'emblée l'absence habituelle de parallélisme entre les sensibilités du germe *in vitro* et *in vivo*.

Dans ces conditions on a vu se modifier l'allure clinique des infections à staphylocoques et notamment dans les septicémies qui représentent l'essentiel de notre étude, on a vu se multiplier les formes subaiguës traînantes. Néanmoins, c'est dans les formes aiguës ou suraiguës, insensibles d'emblée à tous les antibiotiques et comportant un pronostic immédiatement redoutable, qu'ont été obtenus les plus beaux succès de la corticothérapie.

En 1952, Madame BERTRAND-FONTAINE, MM. SCHNEIDER et LUBETZKI [17] les premiers rapportaient 2 observations de septicémies à staphylocoques guéries par la cortisone. Nous les rappellerons ici brièvement.

#### OBSERVATION I :

M. Gui..., cinquante-deux ans, entre à l'hôpital Beaujon le 16 mai 1952, présentant une fièvre en plateau à 39°-40° depuis onze jours. Il présente en outre :

- une rhinite purulente et hémorragique ;
- des localisations articulaires multiples ;
- une dyspnée avec submatité, râles crépitants aux deux bases, la radiographie pulmonaire est normale.

On note en outre une leucocytose à 19.000 avec polynucléose neutrophile (86 %), une azotémie à 1,10 g. L'hémoculture est négative et le restera. Par contre, le staphylocoque doré est retrouvé à la culture des urines et dans l'expectoration. Il s'agit d'un germe résistant *in vitro* à tous les antibiotiques, sauf la pénicilline à laquelle il est très légèrement sensible.

Une ponction exploratrice pratiquée au niveau de la cheville droite ramène un pus épais contenant des polynucléaires plus ou moins altérés, mais pas de germe ni à l'examen direct ni en culture. Les divers prélèvements pratiqués au niveau des articulations atteintes resteront aseptiques durant toute l'évolution.

On porte le diagnostic de septicémie à staphylocoques à manifestations articulaires et pulmonaires, dont la porte d'entrée semble être la rhinite purulente. On entreprend le traitement antibiotique : auréomycine, pénicilline, streptomycine. Après une chute thermique avec amélioration transitoire, et malgré l'augmentation des doses de pénicilline à 20 millions d'unités par jour et l'adjonction de 2 g de chloromycétine, l'état du malade s'aggrave de nouveau, les signes pulmonaires persistent et de nouvelles localisations articulaires apparaissent. C'est alors qu'au traitement antibiotique on ajoute 100 mg de cortisone. Le lendemain, la température tombe à 37°5 puis 36°8 le jour suivant ; les douleurs et les tuméfactions articulaires diminuent puis disparaissent. Quelques jours plus tard, tout en maintenant les antibiotiques, on supprime la cortisone, le soir même la température remonte à 39°, les douleurs articulaires reprennent. Cette action de la cortisone fut observée à cinq reprises au cours de l'évolution de la maladie, elle s'inscrit dans le détail sur la courbe thermique que nous reproduisons plus loin (*fig. 3*, p. 36-37). L'action la plus remarquable de la cortisone se situe lors du dernier épisode de la maladie, au cours d'un deuxième séjour du malade à l'hôpital, pour une reprise thermique et articulaire. La cortisone fut employée là, sans aucun antibiotique associé ; dès le deuxième jour, on vit disparaître la fièvre et les manifestations cliniques. Le malade a été revu ultérieurement à plusieurs reprises et la guérison obtenue a été définitive.

Bien que dans cette observation on ne puisse apporter la preuve formelle de l'état septicémique, les hémocultures demeurant négatives, il semble que l'allure clinique, notamment l'existence de localisations multiples, la présence de staphylocoques dans les urines et dans l'expectoration soient autant d'arguments en faveur de ce diagnostic. Dès lors, il faut noter :

- que, une fois de plus, les antibiotiques se révèlent absolument inefficaces ;
- que l'administration de cortisone n'entraîna aucune complication ni aggravation du processus infectieux ;
- au contraire, dans cette observation princeps on est obligé de reconnaître que la cortisone fut le seul élément thérapeutique capable de modifier favorablement un pronostic qui se révélait d'emblée sévère. L'expérience en fut faite à cinq reprises, avec contre-épreuves puisque les signes de gravité réapparaissaient chaque fois à l'arrêt de l'hormone. Enfin, lors de la dernière reprise du processus infectieux, la cortisone fut utilisée seule, sans adjonction d'antibiotiques, les résultats furent au moins aussi satisfaisants que lors des quatre cures précédentes avec antibiotiques associés. La guérison fut définitive.

Nous envisagerons ultérieurement les interprétations que suggèrent ces faits.

## OBSERVATION II :

M. Ren..., vingt-cinq ans, est hospitalisé le 21 août 1952 pour un syndrome septicémique consécutif à une plaie septique du pied gauche. D'emblée l'état du malade apparaît très sévère : sa température est à 40°, il est prostré, pâle, couvert de sueurs, dyspnéique. L'examen révèle :

- un œdème inflammatoire du membre inférieur gauche, avec éruption pustuleuse et lymphangite (une collection suppurée du gros orteil a été incisée, sous pénicilline, quelques jours auparavant);
- une pleurésie purulente gauche avec à la radio des opacités parenchymateuses du sommet gauche.

L'hémoculture est positive au staphylocoque doré. Le germe est également trouvé à la culture des urines, dans le liquide pleural et dans le pus prélevé au niveau du pied. L'antibiogramme révélait sa résistance à la pénicilline, légère sensibilité à l'auréomycine et à la terramycine, sensibilité à la streptomycine et à la chloromycétine.

En fonction de ces résultats, on modifie le traitement antibiotique, on supprime la pénicilline qui avait été administrée d'abord, sans succès. On ajoute à la streptomycine 3 g de chloromycétine et 6 g de gantrisine.

Malgré ce traitement intense, l'état du malade, loin de s'améliorer, s'aggrave. La fièvre persiste et tend à remonter, la dyspnée s'exagère. A la radiographie pulmonaire, on note une extension des lésions : les ombres pleurales augmentent, les images parenchymateuses s'étendent aux deux champs.

Devant cet état qui devient très inquiétant, on ajoute aux antibiotiques 100 mg de cortisone. Dès le lendemain, la température est tombée à 36°8, le malade se sent mieux, sa dyspnée a nettement diminué, sa leucocytose sanguine est tombée de 21.200 à 10.400 et le taux des polynucléaires est passé de 86 à 78 %.

Cette amélioration se poursuit sous cortisone. A l'arrêt de ce médicament, on observe comme dans l'observation première, une reprise des signes infectieux et on note l'apparition d'une tuméfaction de la fesse qui semble être un abcès en rapport avec une ostéite sacrée.

Quelques jours plus tard, alors que le malade est toujours sous streptomycine (voir *fig. 2*), on reprend la cortisone. Ici encore la température revient à la normale, surtout on observe une fonte rapide de la masse fessière qui disparaît en huit jours, prélude à une guérison qui sera, ici encore, définitive.

A la différence de l'observation précédente, l'état septicémique est ici bactériologiquement établi. Malgré que l'antibiogramme ait fait état de certaines sensibilités, les antibiotiques employés de façon massive se révèlent totalement inopérants. La cortisone se révéla efficace sur les signes généraux. Il semble bien qu'on lui doive, en outre, la guérison d'un abcès de la fesse qui s'était installé sous streptomycine.

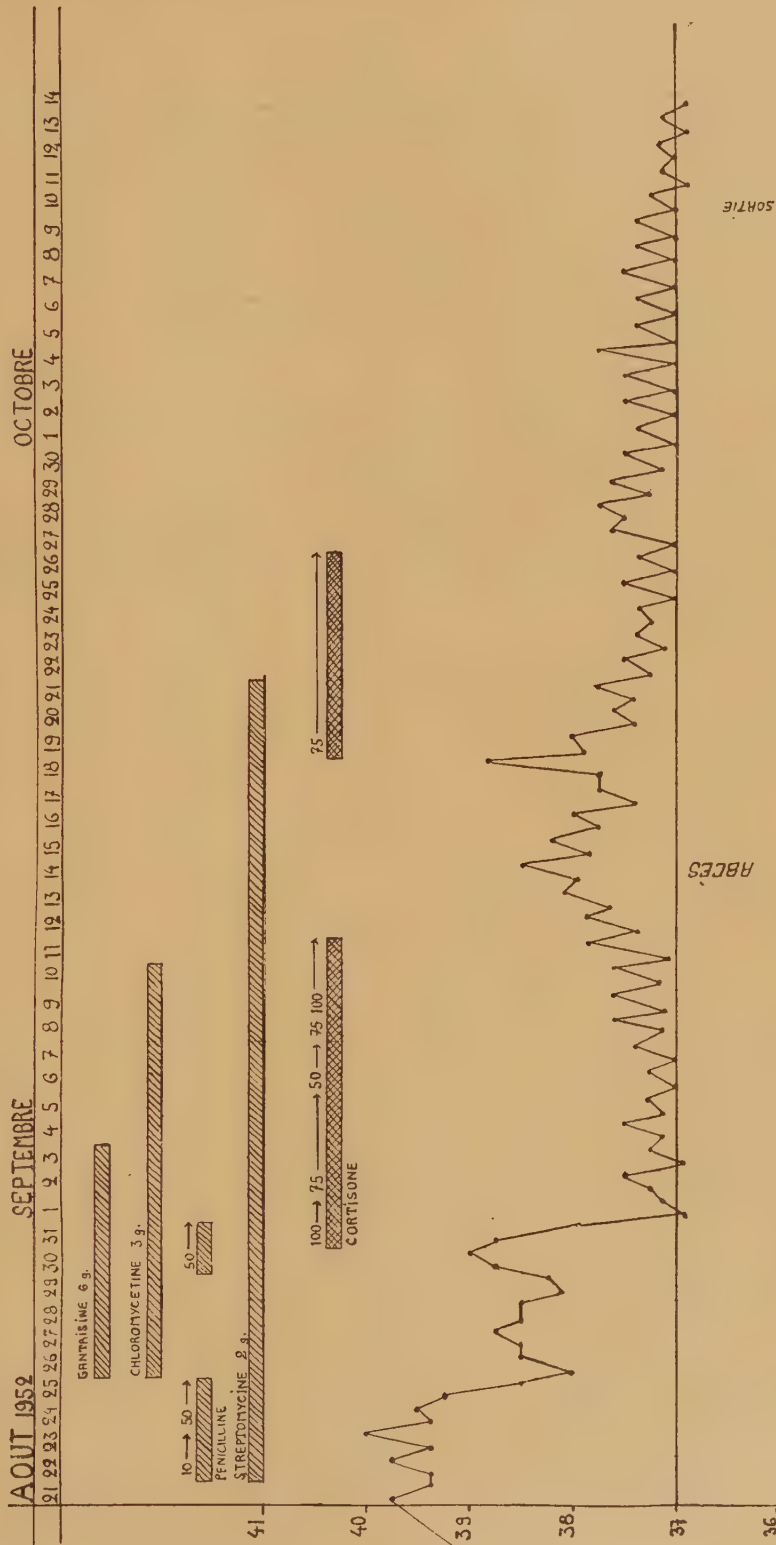


FIGURE 2

Au terme de leur communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Madame BERTRAND-FONTAINE, MM. SCHNEIDER et LUBETZKI écrivaient en 1952 :

« Donc nous croyons pouvoir affirmer que dans nos deux cas :

- 1° La cortisone n'a eu aucune action favorisant l'infection septicémique ; au contraire, son action bienfaisante a abouti à une guérison complète.
- 2° Ce résultat n'a pas été obtenu en favorisant l'action des antibiotiques puisque nous avons pu, chez M. Gui... démontrer, à plusieurs reprises, que l'action de la cortisone isolée était suffisante, en l'absence de tout antibiotique.

Nous nous garderons de vouloir préconiser ici le traitement systématique des infections septicémiques par la cortisone, nous sommes évidemment dans l'impossibilité de trouver une explication satisfaisante à l'action heureuse que nous avons observée. »

Ces conclusions nous paraissent confirmées par deux autres cas de septicémies à staphylocoques que nous avons observés dans le service de Madame BERTRAND-FONTAINE à l'hôpital Beaujon et dont nous rapportons ici les observations.

### OBSERVATION III :

Des... Michèle, vingt-trois ans, est hospitalisée le 7 juin 1954 pour un syndrome infectieux installé depuis dix jours.

— Le 28 mai, brutalement, la malade a été prise de malaise avec frissons, céphalée, arthralgies et myalgies. Cet état s'est poursuivi pendant dix jours.

— Le 7 juin, à son entrée dans le service, la malade présente un état septicémique évident : elle est pâle, prostrée, dyspnéique, sa température est à 39°5, l'oligurie est très marquée. On note une splénomégalie palpable, l'existence d'un foyer pulmonaire droit, de pustules au niveau des membres inférieurs, de localisations suppurées sous-cutanées aux membres supérieurs.

Le diagnostic de septicémie est donc cliniquement évident, l'étiologie staphylococcique semble probable bien que l'on ne retrouve aucune porte d'entrée.

Les examens complémentaires confirment ce diagnostic. L'hémoculture permet d'isoler le staphylocoque doré qui se révèle sensible à la streptomycine et la chloromycétine, résistant à la terramycine et l'auréomycine, peu sensible à l'érythromycine.

Le staphylocoque est également retrouvé dans le pus provenant des pustules et de la collection suppurée de l'avant-bras droit ainsi que dans les cultures des prélèvements de gorge.

La formule sanguine révèle une anémie à 2.880.000 globules rouges, une leucocytose à 16.000 avec 96 % de polynucléaires.

Dès que les résultats de l'antibiogramme sont parvenus, on a modifié le traitement antibiotique, la pénicilline administrée le premier jour a été supprimée, la streptomycine conservée, on a ajouté 2 g de chloromycétine et la malade a reçu une transfusion de 250 cm<sup>3</sup> de sang.

— Du 8 au 11 juin, l'état de la malade reste très alarmant : elle est prostrée, dyspnéique, se cyanosant au moindre geste. La température oscille entre 38° et 40°, la tension artérielle reste basse et pincée (10-7).

En même temps, une ponction révèle un épanchement pleural purulent de la base droite où le staphylocoque pousse en culture. On injecte localement de la tifomycine et de la streptomycine. La collection suppurée de l'avant-bras est incisée. De plus, l'augmentation de l'aire cardiaque et les modifications électrocardiographiques font suspecter une péricardite ; la ponction reste blanche.

— Le 11 juin, devant cette aggravation, on ajoute au traitement 2 g d'érythromycine et 100 mg de cortisone par voie buccale. Douze heures après le premier comprimé de cortisone, la température est tombée de 38°8 à 37°2. La dyspnée et la cyanose se sont atténuées. La ponction pleurale pratiquée le 12 juin ramène un liquide sans germes contenant des polynucléaires non altérés.

— Du 12 au 21 juin, cette amélioration se poursuit d'abord durant quelques jours. Néanmoins, les clichés montrent des opacités parenchymateuses, la tachycardie et la baisse tensionnelle persistent, témoignant de l'évolution d'une myocardite. Une éruption maculeuse apparaît sur la face antérieure du thorax.

Puis on note une nouvelle aggravation de l'état respiratoire dans l'appréciation duquel il faut faire la part de la persistance de l'épanchement pleural, de la myocardite avec hépatomégalie, enfin d'une intolérance à la cortisone que font soupçonner un œdème lombaire important et une élévation tensionnelle. Les doses de cortisone qui avaient été portées à 200 mg sont diminuées à 125 puis 100. Entre temps, on a substitué la chloromycétine à l'érythromycine, on a repris la pénicilline.

— Le 22 juin, on arrête la cortisone et la pénicilline.

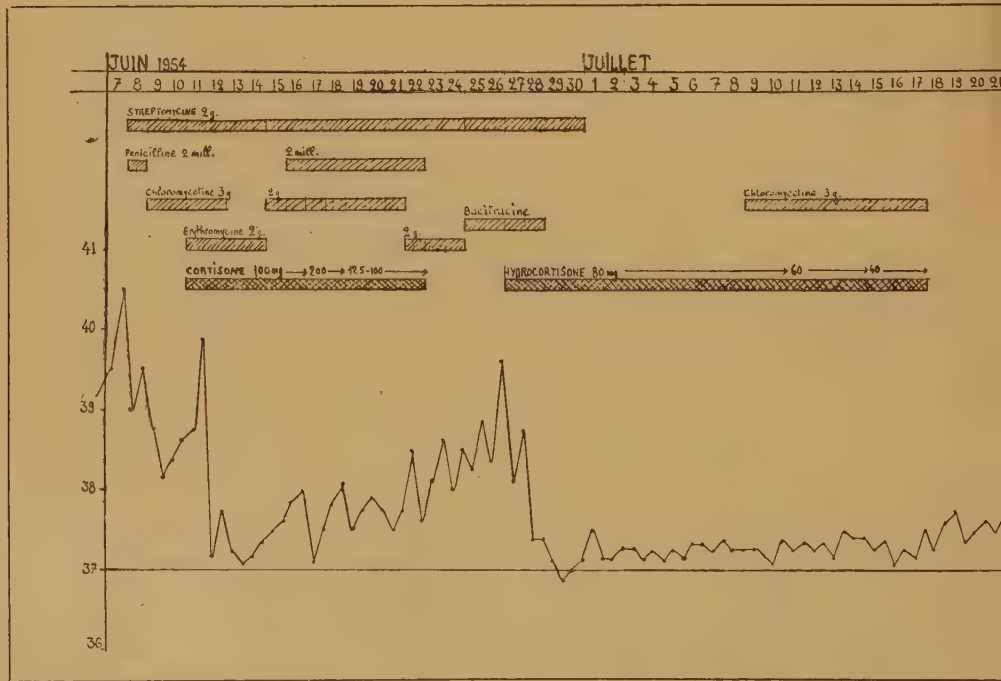
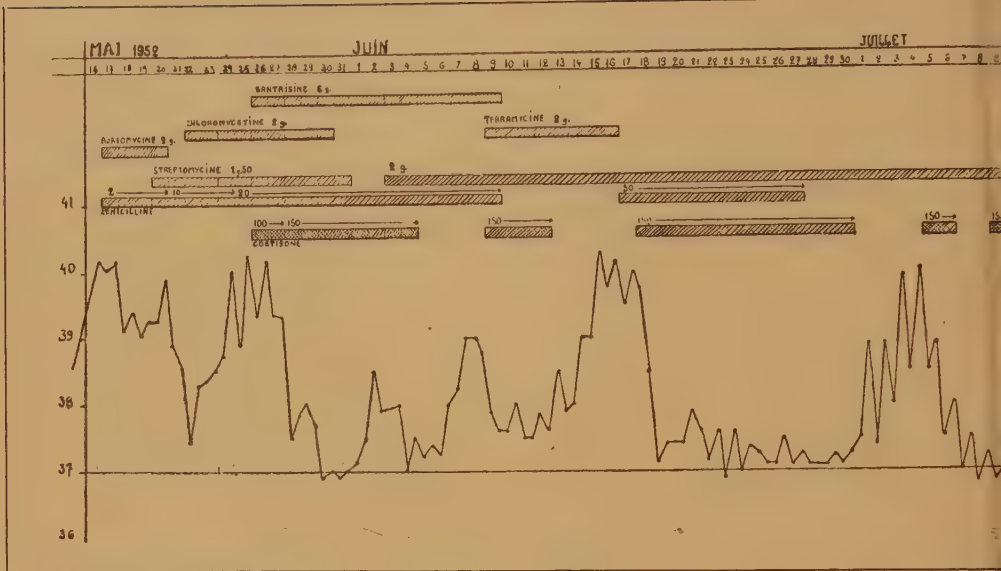
— Du 22 au 27 juin, l'état reste inchangé, la température oscille entre 38° et 38°5. On supprime l'érythromycine, on institue la bacitracine qui est mal supportée. Aucune modification n'est relevée. Dans l'ensemble, depuis le début de l'évolution, les diverses associations d'antibiotiques n'ont pas modifié le profil de la maladie.

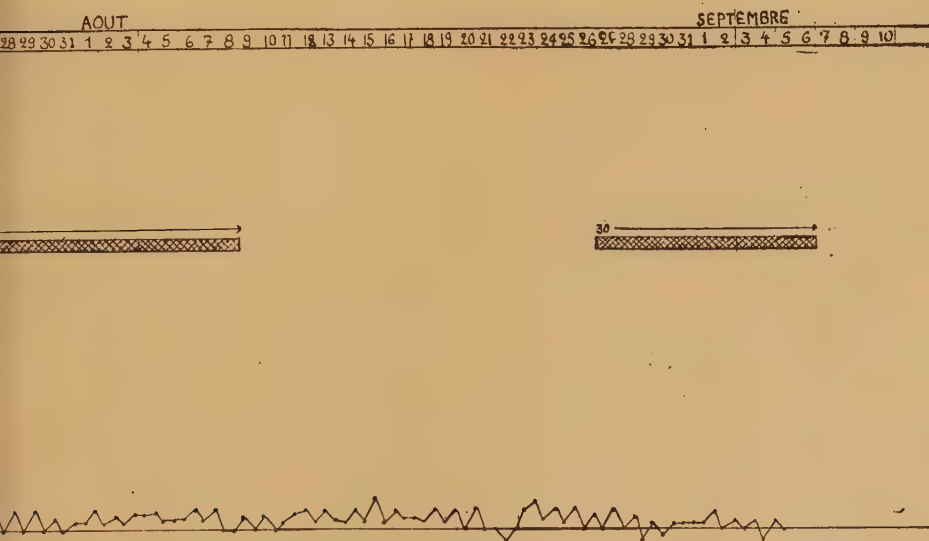
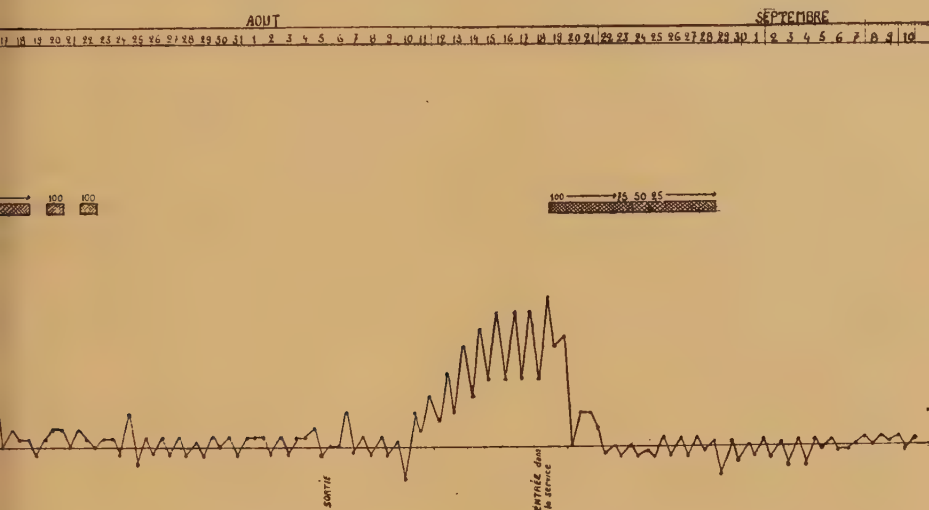
— Le 27 juin, la corticothérapie est reprise sous la forme d'hydrocortisone, à la dose de 80 mg par jour. Elle provoque une nouvelle chute thermique à 37°5.

— Le 2 juillet, on cesse tous les antibiotiques, ne gardant que l'hydrocortisone, malgré quoi la température ne manifeste aucune tendance à remonter. L'état général reste satisfaisant.

— Pendant le mois de juillet, l'épanchement pleural tend à se tarir. La température reste inchangée, toutefois un deuxième essai de suppression de l'hormone entraîne une reprise fébrile discrète, qui de nouveau cède à l'hydrocortisone.

L'état général reste satisfaisant, toutefois l'atteinte myocardique persiste : la tachycardie est permanente, un frottement péricardique noté dans les premières semaines a disparu, mais un bruit de galop s'est affirmé.





L'hydrocortisone reste bien supportée malgré la constitution progressive d'un facies cortisonique.

— Pendant le mois d'août, sur les clichés s'affirme une opacité arrondie, sous-claviculaire droite. Les tomographies précisent qu'il s'agit d'une volumineuse bulle unique avec niveau liquide. On arrête à nouveau l'hydrocortisone et l'on cherche à mettre en évidence une atteinte tuberculeuse surajoutée, mais la cuti-réaction est négative, on ne trouve pas de B.K., alors qu'à la bronchoscopie l'aspiration des sécrétions permet de retrouver du staphylocoque doré pathogène.

L'hydrocortisone arrêtée le 8 août est reprise le 25 sans qu'aucune modification de la courbe thermique ait été notée.

— Le 25 août, est apparue une tuméfaction du pied gauche. La ponction a ramené du pus contenant du staphylocoque. Il s'agit d'une arthrite du tarse avec, à la radio, d'importantes lésions d'ostéopore.

La malade quitte le service le 6 septembre :

— Au point de vue général : elle se sent guérie, elle est apyrétique, son pouls est à 80, sa tension artérielle à 12-8, l'électrocardiogramme est satisfaisant.

— Au point de vue pulmonaire : la bulle semble s'être rétractée. Le niveau liquide a disparu. On ne note pas de condensation péri-cavitaire.

Seule persiste l'ostéite du tarse qui est traitée par immobilisation plâtrée.

La malade est revue en janvier 1955. Elle a obtenu une bonne récupération fonctionnelle de son arthrite du tarse, malgré une amyotrophie séquelle.

Au point de vue pulmonaire, il persiste une légère opacité résiduelle du sommet droit et des culs-de-sac pleuraux comblés.

La formule sanguine et la vitesse de sédimentation sont pratiquement normales.

Depuis lors, la malade a été revue à plusieurs reprises et nous avons pu observer que la guérison obtenue était définitive.

*En conclusion :* Nous avons présenté l'observation d'une staphylococcémie à localisations multiples, évoluant sur quatre mois, se terminant par la guérison sous l'influence, semble-t-il, de la cortisone. On peut, dans cette observation, souligner les faits suivants :

- 1° Il s'agissait d'un staphylocoque résistant *in vivo* à tous les antibiotiques, alors que le laboratoire faisait état de certaines sensibilités.
- 2° L'état septicémique persista et les germes trouvés au niveau des diverses localisations répondaient toujours au même antibiogramme. L'adjonction de la cortisone ne semble pas avoir modifié notablement la sensibilité de ces germes aux antibiotiques.
- 3° Comme dans les deux observations précédentes, l'action de la cortisone fut immédiate et constante, se poursuivant en l'absence d'antibiotiques, s'avérant seule efficace sur le syndrome général (fig. 4, p. 36-37).

- 4° Quant aux localisations, si l'on peut discuter le rôle de la cortisone dans la guérison de la pleurésie, des collections sous-cutanées et de la myocardite, il semble qu'on lui doive la guérison d'une volumineuse bulle pulmonaire et l'amélioration d'une arthrite du tarse.
- 5° La cortisone fut administrée par voies buccale et parentérale à des doses variables de 100 à 200 mg ; on employa également l'hydrocortisone à 40 et 60 mg par jour. L'efficacité fut la même. On a substitué l'hydrocortisone à la cortisone en raison de phénomènes de rétention hydro-saline qui ont forcé à interrompre la cortisone. L'hydrocortisone administrée avec les mêmes précautions diététiques fut parfaitement tolérée et permit de continuer le traitement hormonal qui, sans cela, aurait dû être arrêté.
- 6° Enfin il faut noter que la corticothérapie fut poursuivie pendant plus de trois mois au cours desquels la malade reçut un total de 1,4 g de cortisone et 2,6 g d'hydrocortisone, sans que l'on ait eu à enregistrer une surinfection ou une extension du processus infectieux. Ce fait est à verser au dossier du problème des doses et des durées de traitement, problème qui sera repris dans l'étude expérimentale.

#### OBSERVATION IV :

Lou... Huguette, trente-cinq ans, entre le 23 novembre 1955 dans le service de Madame BERTRAND-FONTAINE pour un syndrome infectieux.

— Le 3 novembre, elle a accouché d'un garçon, accouchement rapide, non compliqué. Mais le septième jour, elle est prise d'un malaise, sa température monte à 38°, on note des lochies. Malgré quoi, elle quitte la maternité le dixième jour après l'accouchement, fébrile, en proie à un malaise persistant.

— Le 18 novembre, sa température atteint 39° puis 40°, accompagnée de frissons, de sueurs, de lochies persistantes. Elle reçoit alors de la tifomycine qui fait baisser la fièvre pendant quarante-huit heures, mais au troisième jour de ce traitement, les frissons reprennent, annonçant une remontée de la température à 40°.

Dans les antécédents lointains de cette malade, on relève la notion d'un diabète à l'âge de dix-huit ans qui a été traité par le régime pendant deux ans, mais actuellement il n'y a pas de trace de glucose dans les urines.

— Le 23 novembre, à son entrée dans le service, la malade présente une fièvre à 40°, un état général légèrement altéré. L'examen met en évidence une angine, l'existence de pustules sur les membres, le toucher vaginal ne révèle pas de masse anxielle. Il existe un œdème douloureux du mollet droit, rapidement régressif et sans hypercoagulabilité, le diagnostic de phlébite n'est pas retenu.

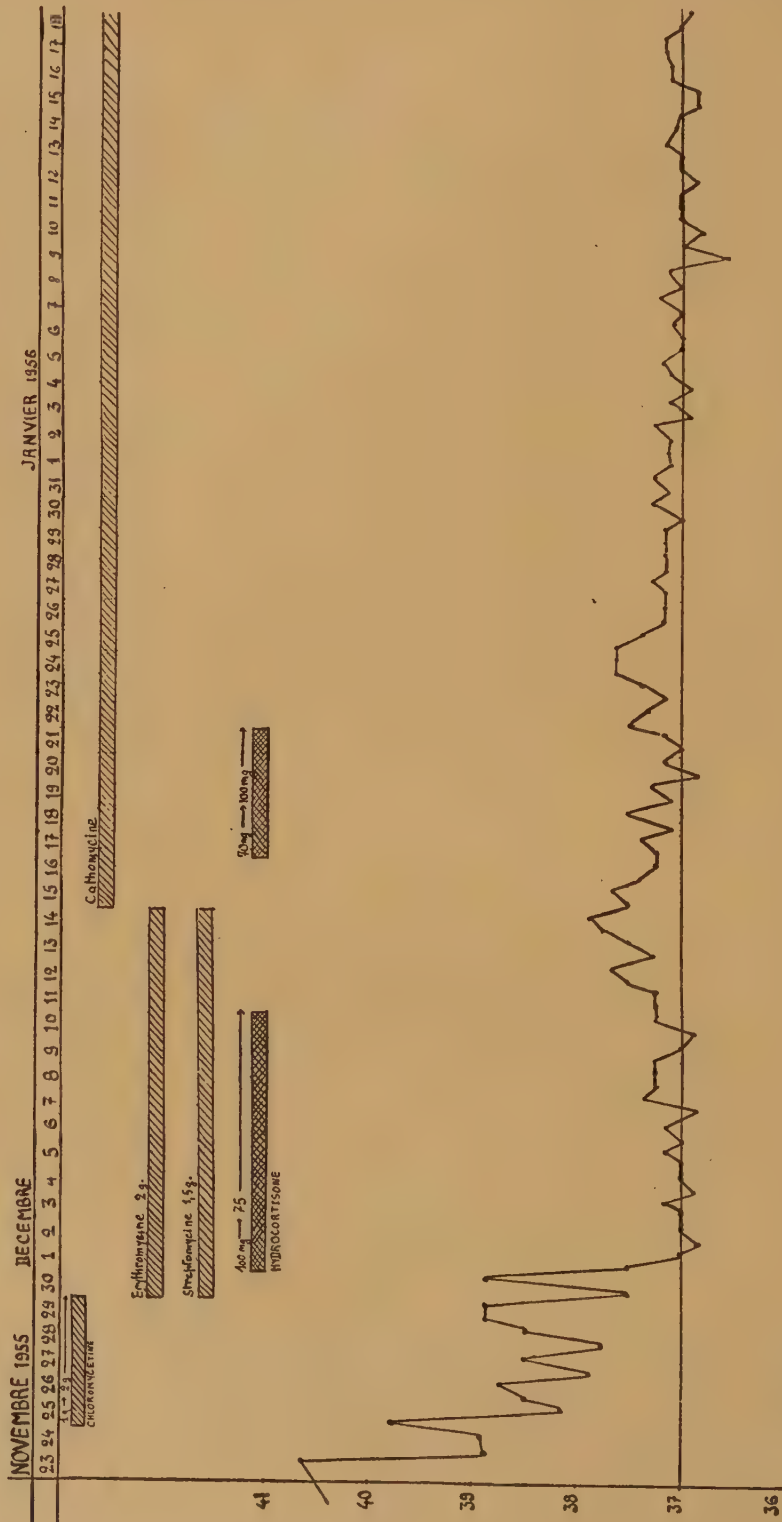


FIGURE 5

Les recherches de laboratoire apportent rapidement le diagnostic de ce syndrome infectieux : le staphylocoque doré pathogène est retrouvé dans le sang, dans les urines, dans les pustules ainsi que dans les prélèvements de gorge et dans les prélèvements vaginaux. Il se révèle sensible à la chloromycétine, à la streptomycine et à l'érythromycine, résistant à tous les autres antibiotiques. L'antibiogramme varie très peu suivant l'origine du germe.

Dès lors, on institue un traitement à la chloromycétine pendant cinq jours, puis on y ajoute 2 g d'érythromycine et 1,5 g de streptomycine. Malgré ce traitement, l'état général de la malade n'est pas modifié, la fièvre reste oscillante à 39°-40°, de plus on voit apparaître une douleur de la hanche droite avec tuméfaction et blocage des mouvements. L'examen radiologique révélera qu'il s'agit d'une coxite avec protrusion de la tête fémorale dans le pelvis, justifiant l'immobilisation dans un plâtre pelvi-pédieux.

— Entre temps, le 1<sup>er</sup> décembre, devant l'impuissance des antibiotiques à empêcher la persistance et même l'extension du processus septicémique, on ajoute au traitement de l'hydrocortisone aux doses quotidiennes de 100 mg les trois premiers jours, 75 mg les jours suivants. L'apyrexie est obtenue dans les vingt-quatre premières heures de traitement. A partir de ce moment, l'évolution se poursuivra favorablement. Le 15 décembre, on substitue à la streptomycine et à l'érythromycine, la cathomycine à la dose de 2 g. Le 21, on arrête l'hydrocortisone et l'apyrexie se maintient. La cathomycine sera poursuivie jusqu'en février 1956. En mars, à l'ablation du plâtre, les clichés montrent une réparation osseuse satisfaisante de la hanche. La malade est revue en mai et juillet 1956, il ne se pose plus qu'un problème de récupération fonctionnelle. Depuis l'arrêt de l'hydrocortisone, on n'a relevé aucune reprise du processus infectieux, l'apyrexie obtenue sous son influence fut définitive.

Cette observation nous paraît confirmer les résultats obtenus dans les cas précédents. Ici encore, la corticothérapie fut appliquée devant la gravité de l'état général et l'inefficacité absolue des antibiotiques. Elle fut d'emblée fructueuse, l'étude de la courbe thermique (*fig. 5*) et de l'histoire de la maladie nous semblent prouver largement que l'administration d'hydrocortisone fut le seul élément thérapeutique décisif. Néanmoins, il est difficile de dire si l'absence de reprise du processus infectieux à l'arrêt de l'hormone est due à l'action persistante de cette dernière ou à l'action de la cathomycine.

#### OBSERVATION V :

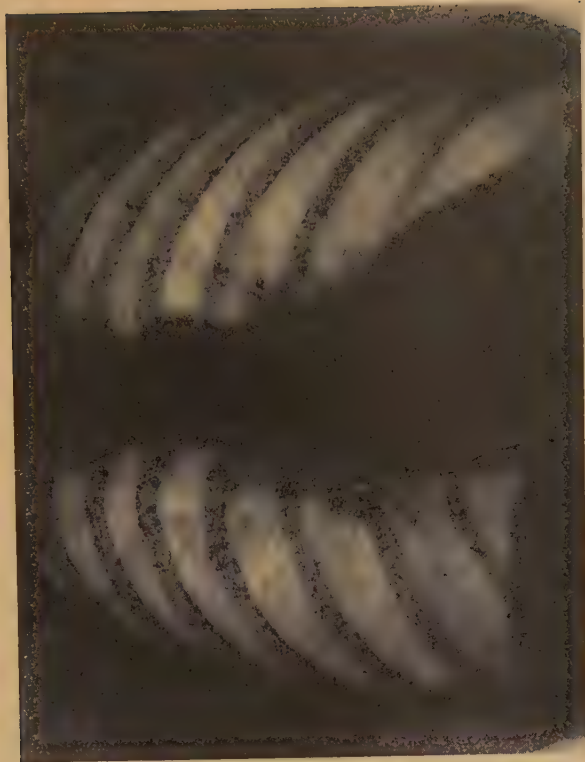
Jof... Lucienne, cinquante-quatre ans, est hospitalisée le 2 octobre 1954 dans le service du Professeur FAUVERT, à Beaujon.

Le début de ses troubles remonte à un mois environ. Pendant une semaine, elle est en proie à une asthénie intense. Le 10 septembre, apparaît dans la région temporale droite une éruption maculeuse rouge, prurigineuse, qui disparaît rapi-



FIGURE 6 (face et profil). — Avant l'administration de la cortisone

FIGURE 7 (face et profil)  
Au terme du traitement



dement. Le 18 septembre, elle présente un furoncle du cou. Deux jours plus tard, s'installe un syndrome infectieux avec température à 39°, frissons, malaise, nausées, céphalée intense mais fugace. Le 23 septembre, la malade est hospitalisée à l'hôpital de Nevers (Docteur RUDOLF). On constate un volumineux placard inflammatoire de la région cervicale avec œdème et pustules.

La formule sanguine révèle une anémie à 3.420.000 avec une leucocytose à 24.000. Il existe une albuminurie et une glycosurie. L'hémoculture est positive au staphylocoque doré. L'antibiogramme révèle une sensibilité à l'auréomycine, terramycine, streptomycine, érythromycine, bacitracine, une sensibilité limite à la chloromycétine, une résistance à la pénicilline.

On note, en outre, une atteinte pleurale droite, la ponction ramenant du liquide dans lequel on retrouve du staphylocoque. Il existe enfin des troubles oculaires, notamment une paralysie du moteur oculaire externe à droite.

Sur les données de l'antibiogramme, la malade reçoit 1,60 g d'érythromycine, 1,50 g de streptomycine. Sous l'influence de ce traitement, l'œdème cervical régresse, la température se stabilise à 38° en trois jours. Malgré cette amélioration transitoire, la maladie poursuit son cours.

— Le 2 octobre, la malade est transportée à Beaujon dans le service du Professeur FAUVERT. D'emblée, on note la gravité de l'atteinte générale (fièvre persistante, pâleur) et locale : la paralysie du moteur oculaire externe persiste, il existe en outre une paralysie faciale droite, la région cervicale est raide et douloureuse, on voit apparaître un herpès de la région mentonnière. La formule sanguine montre une anémie à 3.900.000, une leucocytose à 13.400 avec 87 % de polynucléaires.

Le traitement appliqué d'emblée comporte 50 millions d'unités de pénicilline, 200 mg d'auréomycine et 100 mg d'héparine, en perfusion.

Les jours suivants, malgré l'augmentation des doses de pénicilline jusqu'à 100 millions d'unités, on ne relève aucune amélioration, l'état général reste alarmant et la radiographie pratiquée le 18 octobre montre l'existence de volumineuses bulles à niveau liquide dans les deux champs pulmonaires. Sur les clichés du 27 octobre, elles ne semblent en rien modifiées par le traitement antibiotique. Ce traitement sera modifié à partir du 4 novembre : à l'auréomycine et la pénicilline, on substitue l'érythromycine et la streptomycine, sans plus de succès.

C'est alors que, le 19 novembre, on ajoute 100 mg de cortisone. Trois jours plus tard, le 22, on note une amélioration de l'état général, une reprise des forces et de l'appétit, ainsi que la disparition des douleurs cervicales. Surtout, sur les clichés du 7 décembre, on note un nettoyage impressionnant des images pulmonaires, les niveaux liquides ont disparu, seules persistent des cavités résiduelles. Sept jours plus tard, le 14 décembre, ces bulles auront presque complètement disparu. A cette date, on arrête les antibiotiques et l'on continue la cortisone pendant dix jours.

Le 24 décembre, la malade quitte le service en très bon état général, ses images pulmonaires définitivement effacées.

Ultérieurement, la malade présente en janvier 1955 quelques furoncles axillaires rapidement guéris par des soins locaux, une légère anémie persista jusqu'en février.

Revue en mars et en juin, la malade avait repris du poids, la guérison pouvait être considérée comme définitive.

Dans cette observations de staphylococcémie, la cortisone ne fut appliquée que tardivement. Les antibiotiques se sont révélés, une fois de plus, incapables de venir à bout du processus infectieux, du moins semblent-ils avoir eu, ici, l'avantage de stopper l'extension de ce processus. Au moment où la cortisone fut appliquée, la malade présentait essentiellement une pneumopathie bulleuse staphylococcique qui avait résisté aux antibiotiques depuis plus d'un mois, la cortisone fit disparaître les images en quinze jours, le nettoyage fut complet en moins d'un mois, comme on peut s'en rendre compte sur les clichés que nous reproduisons ici (*fig. 6 et 7, p. 42 et 43*).

#### OBSERVATION VI :

Bou... Chantal, six mois, hospitalisée le 25 mars 1955, dans le service du Docteur MALLET, à l'hôpital de Bicêtre. Cette enfant, née à terme, présenta dès les premiers jours quelques troubles digestifs ; à l'âge de vingt et un jours, s'installe un syndrome dyspnéique avec cornage en rapport avec une hypertrophie thymique qui ne fut pas améliorée par la radiothérapie.

À l'âge de trois mois, elle avait toujours une respiration bruyante, on voyait s'installer un eczéma du cou, du tronc, de la face évoluant par poussées et en même temps, quelques éléments cutanés staphylococciques. Cet état persiste en s'aggravant jusqu'à l'hospitalisation le 23 mars 1955.

À cette date, on note un eczéma généralisé, des éléments staphylococciques, des signes de rachitisme, mais le tableau est dominé par des signes respiratoires : toux, cornage, battement des ailes du nez. À l'examen O.R.L., les tympanes sont normaux. On institue un traitement à l'érythromycine, complété deux jours plus tard par l'adjonction de pénicilline, streptomycine, terramycine. Malgré quoi, la température qui était presque normale à l'entrée devient régulièrement ascendante, dépassant 39° le 29 mars, en même temps s'affirment une chute de poids et des signes de déshydratation. C'est alors qu'un nouvel examen des oreilles met en évidence la cause de cette aggravation : on trouve au niveau du tympan droit une perforation spontanée avec une gouttelette de pus, à gauche le tympan est dépoli, suspect.

Le 31 mars, malgré les antibiotiques reçus, l'hémoculture est positive. Le staphylocoque doré sera retrouvé également dans le pus des oreilles, dans les éléments cutanés, dans les urines et dans les selles quelques jours plus tard. Il est résistant à tous les antibiotiques, sauf une légère sensibilité à la chloromycétine. Celle-ci est substituée à l'érythromycine et l'on ajoute de l'hydrocortisone.

Le lendemain, l'état général est peu modifié, la température est à 38°5.

Le surlendemain, 2 avril, la température est à 37°, la chute pondérale atteint son maximum, l'écoulement des oreilles persiste, l'hémoculture et la coproculture sont positives.

Par contre, le 4 avril, alors que la température reste normale, l'état général est considérablement amélioré, la chute de poids est stoppée et l'eczéma a disparu.

A partir du 9 avril, on assiste à une amélioration progressive, la courbe pondérale redevient ascendante. On arrête alors tous les antibiotiques, sauf la terramycine ; on poursuit l'hydrocortisone.

Le 15 avril, l'eczéma réapparaît ; trois jours plus tard, la température remonte et le 22 avril se démasque un abcès de la fesse, bilatéral, contenant du staphylocoque qui présente les mêmes caractères que le germe retrouvé à l'hémoculture.

Le 25, toujours sous hydrocortisone, on modifie les antibiotiques : la terramycine est remplacée par la chloromycétine et la soframycine. Le 29 avril, on note que l'eczéma a disparu. L'amélioration se poursuit et l'enfant quitte le service le 20 mai. Elle sera revue le 7 juin, définitivement guérie, mais son eczéma est réapparu et elle garde une respiration rauque.

Dans cette observation, l'action de la cortisone semble moins spectaculaire que dans les observations précédentes, néanmoins nous croyons intéressant de relever les points suivants :

- 1° Il s'agissait d'une septicémie à staphylocoques dont l'évolution ne fut nullement influencée par les antibiotiques.
- 2° L'action de la cortisone fut lente, elle semble cependant avoir été décisive, ce n'est qu'après l'administration de ce produit que l'on a vu s'arrêter un syndrome de dénutrition qui devenait menaçant, l'état général s'améliora progressivement et l'enfant reprit du poids.
- 3° La cortisone fut appliquée ici sur un terrain nettement déficient : nourrisson de six mois présentant des troubles digestifs, une insuffisance respiratoire, un rachitisme, un eczéma et une staphylococcie larvée qui évoluait depuis plusieurs mois lorsque se démasquèrent les phénomènes septicémiques. Malgré quoi la cortisone n'eut aucune action aggravante. Sans doute elle ne fut jamais administrée sans antibiotiques, mais ceux-ci avaient fait la preuve de leur inefficacité.

Depuis 1952, de nombreux auteurs ont pu vérifier l'action bien-faisante de la cortisone dans les staphylococcies et plus spécialement dans les septicémies staphylococciques graves.

En 1953, NEBOUT et FORESTIER [217] présentaient à la Société Médicale des Hôpitaux, l'observation d'une staphylococcémie très sévère résistant en pratique à tous les antibiotiques ainsi qu'à la vaccinothérapie. L'état général fut transformé par l'adjonction de cortisone qui eut également un effet déterminant sur la guérison d'une

pneumopathie bulleuse à lésions très importantes. La cortisone fut administrée à doses décroissantes à partir de 200 mg, un total de 4,725 g fut administré en cinquante-six jours. Les auteurs concluent leur communication en soulignant que, non seulement la cortisone n'a pas favorisé l'extension du processus septicémique, mais qu'au contraire son action bienfaisante a abouti à une guérison complète.

La même année, GILLES [114] dans un article consacré aux staphylococcies pulmonaires, signale des cas de guérison spectaculaires par la cortisone.

En 1954, TERRASSE et coll. [291] rapportent 3 cas de septicémies à staphylocoques guéris par l'association de cortisone et d'antibiotiques.

Le premier concerne une staphylococcie maligne de la face avec hémoculture positive qui, malgré un traitement intensif aux antibiotiques, se trouvait dans un état désespéré lorsqu'on institua la cortisone. La malade reçut une dose totale de 1 g en trois jours qui amena l'apyrexie et la guérison définitive.

Les deux autres succès furent obtenus dans des formes s'accompagnant de localisations pleuro-pulmonaires ou périnéphritiques.

Un quatrième cas rapporté par les auteurs fut un échec. Il s'agissait d'une staphylococcémie secondaire à un phlegmon diffus du membre supérieur et compliquée de localisation pulmonaire. L'association de la cortisone au traitement antibiotique ne put empêcher l'évolution fatale.

La même année, aux Etats-Unis, PROHASKA [235] a traité avec succès, par 30 mg d'A.C.T.H., pendant quatre à cinq jours, 3 cas d'entéocolite pseudo-membraneuse staphylococcique avec atteinte générale sévère.

Etudiant ces résultats, WILLIAMS [309] en reconnaît l'intérêt, mais préfère quant à lui associer un antibiotique actif sur le germe en cause, il préconise l'érythromycine.

Dans un article générale consacré aux entérocrites graves consécutives aux traitements par les antibiotiques, GIRARD et coll. [115] partagent l'opinion de WILLIAMS concernant l'intérêt de l'érythromycine dans ces cas. Néanmoins, ils reconnaissent l'efficacité de l'A.C.T.H. et de la cortisone sur les phénomènes d'intolérance qui paraissent un élément pathogène important dans le déterminisme de ces accidents. Ils signalent à ce propos que la cortisone leur a permis de guérir une septicémie à staphylocoques.

LUBETZKI [180] signale un cas de septicémie à staphylocoques observé dans le service du Professeur MOLLARET. L'administration de cortisone amena la guérison sans rechute, en vingt-quatre heures.

MOZER [215] a également rapporté l'observation d'un malade traité pour localisations staphylococciques multiples, notamment une importante atteinte pulmonaire. Malgré le traitement antibiotique, il fallut attendre l'administration de cortisone pour obtenir une amélioration qui fut « spectaculaire ». Le traitement ayant été insuffisant et trop court, l'auteur observa, comme dans nos cas, une reprise infectieuse à l'arrêt de la corticothérapie. Celle-ci fut alors rétablie et l'on observa une nouvelle amélioration qui aboutit à une guérison qui fut lente, étant donné l'importance des lésions pulmonaires, mais définitive.

En 1955, un certain nombre de communications viennent confirmer ces résultats.

GROS et TILLING [123], dans un article général, signalent qu'ils n'ont jamais observé d'effets néfastes de la cortisone dans les infections à cocci. Au contraire, ils ont guéri une staphylococcie pulmonaire par l'association de la cortisone à la pénicilline et à la terramycine.

MONNET [206] publie une pleurésie purulente staphylococcique chez un nourrisson de vingt-sept jours. Il parut guéri par l'association cortisone-chloromycétine, mais décéda un mois et demi plus tard sans que la cause exacte de la mort ait pu être décelée.

DAZZI [67], en Italie, a guéri une septicémie à staphylocoques par l'association cortisone-tétracycline.

Nous trouvons un autre cas de guérison d'une septicémie staphylococcique sous l'influence de la cortisone. Il est rapporté par COSTE dans la discussion d'une communication de MONOD [208] consacrée aux affections chirurgicales à staphylocoques.

A l'opposé de la plupart des auteurs que nous avons envisagés jusqu'à présent, WARENBOURG et coll. [305] limitent les indications de la cortisone aux séquelles des staphylococcémies. Ils se refusent à l'utiliser en phase aiguë.

En Allemagne, W. FREISLEDERER [102] a utilisé la corticothérapie dans 6 cas de pneumopathies primitives à staphylocoques chez des nourrissons. L'auteur pensait l'utiliser contre le collapsus cardio-vasculaire. De fait en vingt-quatre à quarante-huit heures l'état des petits malades devint satisfaisant. De plus, dans 3 cas pris au début, il constata une amélioration considérable de l'état pulmonaire. Dans les 3 autres cas traités plus tardivement, l'action sur l'état général fut aussi satisfaisante, mais les lésions pulmonaires ne furent pas modifiées de façon appréciable.

L'auteur a utilisé l'hydrocortisone ou la métacortandracine aux doses de 20 à 30 mg par jour, puis 10 à 15 mg, pendant une durée

totale de quatre à douze jours. Les cures dépassant une semaine étaient complétées par l'administration de 12,5 mg d'A.C.T.H. par jour pendant les deux derniers jours.

Enfin, au Congrès de Médecine d'Alger, dans le chapitre de leur rapport consacré aux septicémies à staphylocoque, BENHAMOU et coll. [11] présentent 4 cas personnels traités par l'association cortisone-antibiotiques. Leurs résultats sont comparables à ceux que nous avons présentés, ils ont notamment observé à plusieurs reprises une rechute à l'arrêt de l'hormone, avec nouvelle amélioration lorsqu'on rétablissait le traitement. Un de leurs malades était un ancien tuberculeux qui présenta sous cortisone une dissémination miliaire. La cortisone ne fut pas arrêtée, mais on ajouta streptomycine et isoniazide ; la guérison totale fut obtenue.

De ces résultats, les auteurs concluent qu'il faut donner des doses fortes et prolongées. Ils proposent chez l'adulte une dose d'attaque de 300 mg, rapidement dégressive jusqu'à 100 mg par jour. Dans ces conditions, la cortisone devrait être prolongée jusqu'à la guérison intégrale des foyers. Ils sont également partisans d'appliquer la corticothérapie à toutes les staphylococcémies, car, devant la résistance de plus en plus habituelle du germe à tous les antibiotiques, ils voient dans la cortisone le meilleur moyen d'éviter les localisations pulmonaires ou osseuses qui obligeraient à des traitements plus longs.

## CONCLUSIONS

La cortisone a permis d'obtenir la guérison de septicémies à staphylocoques résistant pratiquement à tous les antibiotiques et son action favorable a été mise en évidence à plusieurs reprises en l'absence de tout traitement antibiotique. Le caractère assez surprenant de ces faits convie à la plus grande prudence dans les conclusions, c'est pourquoi nous nous limiterons à l'énoncé de certains faits, tant négatifs que positifs, qui nous paraissent indiscutables.

### 1. SUR LE PLAN THÉORIQUE

— L'action de la cortisone n'a pas porté sur une hypothétique « potentialisation » des antibiotiques. Il s'agissait dans tous les cas de septicémies résistant pratiquement à tous les antibiotiques, on n'a jamais observé de modifications convaincantes des antibiogrammes par la cortisone et les antibiotiques inactifs avant la cortisone ne se sont jamais révélés plus actifs, associés à l'hormone.

— Rappelant leurs observations de 1952, Madame BERTRAND-FONTAINE et J. SCHNEIDER [18] écrivaient récemment : « Dans le com-

mentaire de ces observations, nous indiquions qu'au départ nous pensions utiliser l'action antiphlogistique de l'hormone pour rendre les germes plus accessibles aux antibiotiques ; nous fûmes stupéfaits de constater que l'action de la cortisone était identique, qu'elle fut employée avec ou sans antibiotique ».

Donc l'action anti-inflammatoire de la cortisone libérant les germes et permettant la pénétration plus large des antibiotiques ne peut suffire à expliquer les résultats obtenus. D'ailleurs, nous insisterons encore une fois sur le fait que, dans un certain nombre de cas au moins, les antibiotiques furent constamment inactifs sur les germes tant *in vitro* que *in vivo*.

— Dans ces conditions, on est obligé de reconnaître à la cortisone une action anti-infectieuse. Il ne s'agit certainement pas d'une action directe, « antibiotique », sur le staphylocoque, mais d'une action indirecte s'exerçant sur le terrain.

— Cette action est-elle hormonale, agissant par substitution comme on pouvait l'envisager dans les méningococcémies ? Rien ne permet ici de soutenir une telle hypothèse, la preuve d'une insuffisance surrénale n'ayant jamais été faite dans les septicémies à staphylocoques. Nous pensons, ici encore, qu'il s'agit d'une action tissulaire, sans pouvoir préciser davantage.

## 2. SUR LE PLAN PRATIQUE

— Les résultats obtenus nous permettent de dire que l'emploi de la cortisone associée aux antibiotiques nous paraît justifié dans toutes les formes sévères de staphylococcémies résistant aux antibiotiques. Il nous semble prouvé qu'elle est capable, dans ces cas, de sauver des malades et de transformer favorablement une évolution qui serait fatale avec les seuls antibiotiques.

— La cortisone peut être administrée par voie orale sans que son efficacité se trouve diminuée. L'hydrocortisone a, comme nous l'avons vu dans un cas, l'avantage de permettre des doses moins fortes, et prend tout son intérêt dans les traitements longtemps poursuivis. Quant à l'A.C.T.H., il peut être utile en fin de traitement pour exciter les surrénales mises au repos par le traitement cortisonique.

— Quant au problème des doses et de la durée du traitement, nous pensons avec BENHAMOU que le traitement doit être poursuivi jusqu'à disparition des signes d'évolutivité de la maladie, par contre nous ne croyons pas nécessaire de recourir à des doses de 300 mg pour obtenir des résultats satisfaisants. Les doses habituelles de 100 à 200 mg sont souvent suffisantes. Il semble d'ailleurs prématuré de proposer une codification des doses.

#### 4. PNEUMOCOCCIES

Les premières tentatives d'application de la corticothérapie aux infections à pneumocoques remontent à 1950 où FINLAND et coll. [93] utilisèrent l'A.C.T.H. dans une pneumonie à pneumocoques.

Il s'agissait d'un garçon de seize ans hospitalisé deux heures et demie après le début de la maladie. Son état général était très grave et les examens mettaient en évidence une zone d'hépatisation du lobe inférieur gauche, l'expectoration contenait un grand nombre de pneumocoques du type 8. L'A.C.T.H. fut administré à la huitième heure après l'hospitalisation. En douze heures, la température tomba brutalement à 36°5, le malade se sentait très amélioré, commençait à manger, toussait moins. L'expectoration devint rouillée, mais elle contenait toujours des pneumocoques. Surtout on devait noter une bactériémie transitoire : une hémoculture fut positive à la douzième et à la trente sixième heure du traitement, c'est-à-dire en pleine apyrexie. Malgré ces incidents, la guérison fut obtenue pratiquement en trois jours.

Il est très important de noter dans cette observation la dissociation entre les symptômes cliniques qui furent rapidement estompés et les symptômes bactériologiques qui persistèrent. Il est possible que la survenue de décharges bactériémiques soit, ici, en rapport avec l'action antiphlogistique de la corticotrophine qui, provoquant un morcellement du foyer pneumonique, favoriserait la dissémination hématogène des germes. Il faut cependant noter qu'en l'absence même d'antibiotiques on n'eut à redouter aucune localisation secondaire. Enfin les auteurs signalent que l'A.C.T.H. ne modifia en rien l'apparition d'anticorps spécifiques dans les délais usuels.

L'année suivante, les mêmes auteurs [94] rapportent 2 nouvelles observations de pneumonies à pneumocoques.

Dans la première, il s'agit d'une pneumonie lobaire atypique atteignant le lobe moyen et le lobe inférieur droit chez un homme de quarante et un ans. Douze heures après l'administration de l'A.C.T.H., on observa une aggravation apparente de l'état du malade qui fut immédiatement suivie par une chute brutale de la température et une amélioration rapide de tous les symptômes fonctionnels et généraux. Les signes physiques par contre évoluèrent comme dans une pneumonie non traitée. L'A.C.T.H. semble donc avoir provoqué chez ce malade une crise pneumonique précoce. L'expectoration persista plusieurs jours après la crise, le pneumocoque fut retrouvé dans la gorge

un mois plus tard. Les auteurs ne retrouvèrent pas de modifications de la phagocytose ni du pouvoir pathogène des germes de l'expectoration. L'apparition des anticorps put paraître relativement précoce.

Le deuxième cas concerne une pneumonie du lobe supérieur droit chez un homme de quarante-huit ans. L'action de l'hormone corticotrope fut d'abord semblable à l'action observée dans les deux premiers cas. Mais on observa une rechute sous traitement (200 mg par jour). Les doses furent portées à 300 mg et la fièvre cessa pour reprendre ensuite à l'arrêt du traitement. Les auteurs ajoutent que le malade présenta ultérieurement un abcès du poumon. On peut d'ailleurs se demander si cette observation n'est pas celle d'un abcès du poumon en phase pré-suppurative.

La même année, REEDER et MACKEY [243] ont traité une pneumonie à pneumocoques par la cortisone employée en aérosols. Ce traitement eut une action symptomatique remarquable mais transitoire et il fallut neuf jours d'auréomycine pour obtenir la guérison.

En 1954, MARVEL et coll. [192] présentent une statistique de 163 malades atteints de pneumonie à pneumocoques — 9 malades sont décédés, 7 furent autopsiés et chez 5 d'entre eux on constata des lésions des surrénales. C'est à partir de ces données que les auteurs utilisèrent les corticoïdes chez 11 malades. Le traitement hormonal fut toujours associé à des antibiotiques et dans certains cas aux tonicardiaques. Les auteurs ont pu, dans ces conditions, apprécier l'action favorable de la corticothérapie sur les signes fonctionnels et sur le syndrome général.

Nous citerons encore JAHN et KINSELL [146] qui dans une étude générale consacrée à l'utilisation des hormones cortico-surrénales dans le traitement des infections graves rapportent 5 cas de pneumonies à pneumocoques, dont un où la cortisone eut une action très favorable.

Dans les méningites à pneumocoques, les publications sont moins nombreuses.

En 1952, MARTIN DU PAN [191] publie l'observation d'un nourrisson de trois mois entré dans le coma à l'hôpital, avec des signes méningés discrets et une température à 37°8. Le liquide céphalo-rachidien contenait de très nombreux pneumocoques.

Il fut traité par 100 mg de cortisone par jour associée à la chloromycétine et à la pénicilline. L'amélioration fut lente : l'enfant resta encore dans le coma pendant quarante-huit heures, présenta des convulsions et des contractures spasmodiques pendant les quatre jours suivants. Néanmoins, la température était redevenue normale dès le

deuxième jour. Les pneumocoques disparurent très rapidement du liquide céphalo-rachidien et l'enfant guérit en quinze jours.

L'auteur conclut cette publication de la façon suivante : « Il semble que, dans ce cas, la cortisone, loin d'empêcher l'enfant de se défendre contre son infection, lui a permis d'y résister ».

En 1953, IMBERT et coll. [143] utilisent l'A.C.T.H. dans le traitement d'une méningite à pneumocoques particulièrement sévère chez un enfant de treize mois. Ils administrèrent 75 mg d'A.C.T.H. répartis en six injections sur quarante-huit heures, associés à des antibiotiques (streptomycine, sumédine, pénicilline) et à la réhydratation.

Ce traitement permit d'obtenir une amélioration très rapide de l'état de l'enfant, la pâleur de la face disparut à la troisième injection d'A.C.T.H., la chute thermique fut obtenue le troisième jour où l'on nota également la stérilisation du liquide céphalo-rachidien. Les antibiotiques furent poursuivis pendant huit jours, la guérison fut définitive et sans séquelle.

Les auteurs concluent que « tout se passe comme si cette hormone (l'A.C.T.H.) provoquait l'apaisement des phénomènes inflammatoires réactionnels et des troubles métaboliques immédiatement dangereux, donnant ainsi le temps d'agir aux agents anti-infectieux ».

En 1955, BENHAMOU [11] présente une observation personnelle concernant une méningite à pneumocoques où l'association pénicilline-gantrisine puis la terramycine, enfin la chloromycétine, ont assuré la survie mais non la guérison du malade. Une première cure de cortisone permet d'obtenir la chute de la fièvre, la disparition de la céphalée, mais dès l'arrêt de l'hormone une rechute se produit. Les antibiotiques étant incapables d'assurer la guérison, on reprend la cortisone qui permet d'obtenir une guérison complète et définitive.

Fidèles à leur méthode, les auteurs proposent ici encore les doses fortes et prolongées. Lors de la seconde cure, ils ont administré 300 mg pendant trois jours, 200 mg pendant cinq jours, 150 mg pendant cinq jours, enfin 100 mg pendant dix jours, ce qui, ajouté à la première cure, représente une dose totale de 5,250 g.

## CONCLUSIONS

Il existe trop peu d'observations pour tirer des conclusions sur la valeur et les indications de la corticothérapie dans les infections à pneumocoques.

Toutefois il convient de reconnaître que l'on trouve ici une nouvelle preuve de cette « dissociation » de la maladie infectieuse que réalise l'administration des corticoïdes : les manifestations cliniques,

non spécifiques, de la maladie sont supprimées ou atténuées, alors que les processus bactériologiques et immunologiques même ne paraissent pas modifiés.

Sur le plan pratique, il semble évident que la corticothérapie doit rester une indication d'exception, limitée aux formes graves de pneumonies, et qu'elle doit toujours être associée aux antibiotiques qui restent la thérapeutique de base.

Peut-être peut-on reconnaître à la corticothérapie des indications plus larges dans les méningites à pneumocoques qui comportent presque toujours un pronostic réservé. Les cas publiés sont encore trop rares pour qu'on puisse se faire une opinion solide à ce sujet.

## 5. STREPTOCOCCIES

Les publications concernant l'action de la corticothérapie dans les affections streptococciques sont très peu nombreuses.

DOERNER et coll. [77] ont rapporté les premiers, en 1951, l'observation d'une malade atteinte d'angine à streptocoques hémolytiques. Malgré un traitement antibiotique précoce et bien conduit, elle continuait à présenter une température en plateau à 39°-40° et l'on vit survenir une série de complications : éruption scarlatiniforme, arthrite, complications cardiaques (souffle mitral et frottement péricardique) enfin une atteinte pleuro-pulmonaire (pneumonie du lobe inférieur gauche accompagnée d'épanchements pleuraux). Devant cette aggravation, et en l'absence totale d'action des antibiotiques, les auteurs décident d'employer la cortisone aux doses totales de 700 mg les quatre premiers jours, suivies de 100 mg par jour les quatre jours suivants. L'amélioration fut rapide mais par suite de phénomènes d'intolérance, on diminua les doses de cortisone de 25 mg par jour, traitement qui fut poursuivi pendant vingt-huit jours. La guérison fut définitive.

En fait on peut se demander si ce « poststreptococcic state » n'était pas le début d'une maladie de Bouillaud.

Dans la discussion de cette observation, les auteurs rappellent les observations initiales de HENCH consacrées au traitement du R.A.A. par la cortisone. Ils pensent que le mécanisme de l'action favorable de la cortisone repose sur la capacité des hormones corticales à modifier la réaction allergique des tissus, réaction consécutive au conflit antigène-anticorps.

HAHN et coll. [125] ont réalisé, à l'occasion d'une épidémie de pharyngites et d'amygdalites, une importante étude portant sur 87 cas traités par la cortisone et comparés à un nombre égal de témoins ne recevant pas d'hormone, ni aucun traitement, notamment aucun malade ne reçut d'antibiotiques. Les malades furent suivis longtemps, de nombreux tests paracliniques furent pratiqués.

Le résultat de cette expérimentation est que la cortisone n'eut aucune action aggravante sur l'infection, ni aucun effet bénéfique sur l'évolution de la maladie ou sur l'apparition des complications. Le seul élément positif concerne le taux des antistreptolysines qui se révéla inférieur, chez les sujets traités pendant la première semaine, et supérieur pendant les trois semaines suivantes, par rapport aux sujets témoins.

Par contre, MASSEL et coll. [194], étudiant 20 cas de scarlatine dont 1 sur 2 reçut de l'A.C.T.H., n'ont relevé aucune modification du taux des antistreptolysines ni du taux des globulines. Il s'agissait d'enfants d'un âge moyen de six ans et demi qui reçurent 10 mg d'A.C.T.H. toutes les huit heures pendant quatorze jours.

Enfin, en 1954, TERRASSE et coll. [292] signalent, sans autre détail, avoir guéri une septicémie à streptocoques post-abortionum par l'association cortisone-antibiotiques.

## 6. BRUCELLOSES

Les premiers essais de traitement des brucelloses humaines par les corticoïdes sont dus à SPINK et HALL [284] qui, en 1952, utilisèrent l'A.C.T.H. dans 7 cas constitués par deux formes aiguës et 5 cas chroniques. Les auteurs ont utilisé dans tous les cas des doses de 80 à 100 mg par jour, pendant huit à dix jours.

Dans les deux formes aiguës l'action sur l'état général fut immédiate et remarquable, mais les hémocultures restèrent positives.

L'A.C.T.H., par contre, ne leur parut avoir aucune action significative sur l'évolution des formes chroniques.

Au cours de leur étude, les auteurs notent un certain nombre de points intéressants : l'A.C.T.H. n'a pas d'effets décelables sur le titre des agglutinines, par contre elle supprime l'allergie cutanée vis-à-vis de l'antigène brucellaire, elle corrige la leucopénie et la lymphocytose relative observées dans les mélitococcies. Par contre chez un malade l'A.C.T.H. n'a provoqué aucune modification des formations granu-

lomateuses étudiées dans les biopsies hépatiques et les prélèvements de moelle sternale avant et après traitement.

Ces faits confirmèrent les données expérimentales que SPINK avait établies en collaboration avec ABERNATHY [1].

En conclusion, SPINK et HALL voient dans les formes aiguës avec état de toxémie grave la seule indication de l'A.C.T.H., même dans ces cas ils estiment que le traitement doit être poursuivi très peu de jours et parallèlement au traitement antibiotique.

La même année, DURAND et RENOUX [85] étudient l'action de la cortisone dans 9 cas de brucelloses recevant également des antibiotiques. Les doses de cortisone sont de 500 mg en quatre prises pendant quarante-huit heures. Les antibiotiques sont administrés pendant vingt et un jours : 7 malades ont reçu du chloramphénicol, 2 de l'aureomycine.

Dans ces conditions, les observations paraissent toutes superposables, ne variant qu'en fonction des différences cliniques existant avant le traitement.

— L'action sur la courbe thermique est rapide, voire brutale, entraînant souvent une hypothermie secondaire. Dans tous les cas les auteurs ont constaté une légère reprise thermique de courte durée, dans les vingt-quatre à quarante-huit heures suivant la dernière dose de cortisone.

— L'action sur l'état général est également très remarquable et très rapide, peut-être moins spectaculaire cependant que dans la typhoïde.

— La cortisone n'a manifesté aucune action sur les taux d'agglutination. Les hémocultures toutes positives avant le traitement sont négatives après, à la différence de ce que l'on peut observer chez les malades non traités ou traités par les seuls antibiotiques.

— Enfin, les auteurs n'ont eu à redouter ni phénomènes d'intolérance, ni complications infectieuses à la suite de ces traitements hormonaux.

L'année suivante, DURAND et RENOUX [86] complétaient leur étude par l'apport de 13 cas nouveaux de brucellose humaine. Les auteurs, restant fidèles à leur « traitement éclair » (400 à 500 mg répartis en quatre prises sur quarante-huit heures) ont obtenu des résultats comparables à ceux qu'ils avaient présentés l'année précédente. Établissant un parallèle avec la méthode de SPINK, ils concluent à l'avantage de la cortisone qui réalise une action thérapeutique plus rapide que l'A.C.T.H.

En 1953 encore, en Egypte, MAGILL et KILLOUGH [185] présentent une statistique de 135 cas de brucelloses aiguës ou subaiguës, tous cas

confirmés par des hémocultures positives à *Brucella melitensis*. Différents antibiotiques ont été utilisés et certains malades ont en outre reçu de la cortisone.

Les résultats thérapeutiques furent particulièrement rapides et impressionnants chez ces malades. Les réactions d'Herxheimer furent moins importantes et moins fréquentes. A l'inverse de ce qu'avaient constaté DURAND et RENOUX, MAGILL et KILLOUGH n'ont pas noté de modifications dans la durée de la bactériémie sous l'influence de la cortisone.

Ils concluent que la cortisone peut être considérée comme un adjuvant du traitement antibiotique. En raison des risques d'incidents (rétention hydro-saline), ils pensent que la cortisone ne peut être prescrite systématiquement et qu'on doit la réserver aux formes graves avec toxémie. Il leur a paru, enfin, que la cortisone n'avait eu aucune incidence sur la fréquence des rechutes.

HALL [126] a rapporté également 35 cas de brucellose survenus chez des adultes de vingt et un à cinquante-neuf ans. L'auréomycine, à la dose de 2 g par jour, administrée pendant sept à vingt et un jours, se montra un agent thérapeutique efficace.

L'A.C.T.H. permet d'obtenir l'apyrexie et eut une action sur les signes toxiques mais n'influa pas sur la durée de la bactériémie. HALL conclut que l'A.C.T.H. peut être un adjuvant utile de l'antibiothérapie chez les malades particulièrement atteints.

En 1954, MAGILL et coll. [186] apportent une nouvelle statistique de 58 cas, dont les résultats confirment exactement les conclusions de la première publication. Certains points sont précisés, notamment la fréquence des rechutes qui semble d'autant plus grande que la cortisone a été administrée plus longtemps. Ce fait peut être rapproché d'un retard d'apparition et d'une diminution du taux des anticorps. Il faut signaler enfin que les auteurs ont eu à enregistrer un certain nombre d'incidents de la corticothérapie, dont 4 furent sérieux : une psychose maniaque, un réveil de tuberculose pulmonaire, un anasarque et une gynécomastie.

COSARINSKY [56] est le premier, et le seul à notre connaissance, à avoir mis en évidence une action aggravante de la cortisone dans les mélitococcies.

Il rapporte en effet avoir observé, sous l'influence de la cortisone, une aggravation chez plusieurs malades atteints d'arthrite d'origine brucellienne. Douleurs, œdème et asthénie étaient exagérés par ce traitement, en même temps que les malades présentaient un certain degré d'excitation psychique et de l'insomnie. Il prétend, en outre,

avoir observé une augmentation de la virulence des germes recueillis dans les hémocultures.

Les conclusions de son travail sont que la cortisone devrait être proscrite dans le traitement des arthrites de la brucellose, car cette médication est défavorable aux réactions d'immunité de l'organisme et favorise l'exaltation de la virulence des germes.

En Italie, SIGNORELLI [272] d'après son expérience personnelle estime que l'A.C.T.H. peut être employée dans les formes aiguës avec succès, à la dose de 25 mg par jour pendant sept à huit jours, à condition d'être associée à l'auréomycine, à la terramycine ou à la chloromycétine.

Dans la brucellose chronique, il estime que la thérapeutique d'élection est la vaccinothérapie à laquelle on peut associer de petites doses d'A.C.T.H.

DEJEAN et coll. [68] rapportent un échec dans un essai de traitement par cortisone et atropine locales dans un cas d'iritis survenu cinq ans après une brucellose traitée par les antibiotiques.

En 1955, BATTESTI et coll. [8] rapportent un cas de mélitococcie à forme polyviscérale, apparemment guéri par les antibiotiques, mais une rechute fébrile survint six mois plus tard, accompagnée d'une paralysie spasmodique.

Le malade fut traité par l'auréomycine et la terramycine sans succès. Devant la persistance de la fièvre, on ajoute alors hydrocortisone et A.C.T.H.-retard alternés. Cette thérapeutique hormonale permet d'obtenir l'apyrexie et la disparition de tous les symptômes cliniques.

Pour compléter cette étude, nous citerons les revues générales de PIERI [229], SOLIANI [278], TAPIE et coll. [289] et ROUQUES [264]. ces auteurs n'apportant pas d'observations personnelles se réfèrent aux méthodes de SPINK et HALL ou de DURAND et RENOUX.

## CONCLUSIONS

On ne peut qu'être frappé, une fois de plus, par le fait que c'est dans les formes septicémiques graves que la corticothérapie a enregistré ses plus beaux succès.

Il faut d'ailleurs reconnaître ici un certain parallélisme avec l'action exercée par la corticothérapie dans les fièvres typhoïdes.

Enfin comme dans toutes les septicémies que nous avons envisagées jusqu'à présent, se confirme le fait que la cortisone n'agit pas

directement sur le germe, se révélant constamment incapable de négativer les hémocultures, mais sur le terrain.

Sur le plan pratique, il semble que l'on puisse conseiller l'emploi de la cortisone de préférence à l'A.C.T.H. dans les formes aiguës septicémiques avec syndrome de toxémie, selon les normes édictées par DURAND et RENOUX.

Quant aux formes chroniques, la corticothérapie n'a pas fait la preuve de son efficacité, encore qu'il n'y ait qu'un très petit nombre de cas publiés jusqu'à ce jour.

## 7. TÉTANOS

La première tentative d'utilisation thérapeutique des corticoïdes dans le tétanos doit être attribuée à KINSELL qui la présenta lors de la discussion du rapport de FINLAND [94] à la II<sup>e</sup> Conférence Clinique sur l'A.C.T.H. en 1951.

Il s'agissait d'un malade hospitalisé pour un tétanos généralisé qui était en pleine évolution malgré les doses importantes de sérum antitétanique qu'il avait reçues à son entrée. Lorsque KINSELL le vit, il était en pleine crise de contractures généralisées. Il fit administrer une première dose d'A.C.T.H. une heure après la crise ; deux heures plus tard, il notait une amélioration considérable avec diminution évidente des contractures. En cinq à six heures, le malade fut capable de s'asseoir et d'avaler de la nourriture, mais pendant les vingt-quatre heures suivantes il demeura dans le même état ; le jour suivant, il y eut une aggravation, le malade présenta alors un spasme de la glotte et mourut.

A l'autopsie, on trouva des surrénales petites qui, en apparence, avaient cessé de réagir à l'A.C.T.H. pour une raison inconnue.

Commentant cette observation, KINSELL conclut que les résultats obtenus avec l'A.C.T.H., pour transitoires qu'ils soient, laisseraient croire qu'il existe une action anti-toxique de l'A.C.T.H., dont le mécanisme se développerait à l'étage intra-cellulaire.

Le premier succès de la corticothérapie dans un cas de tétanos revient à CHRISTENSEN et coll. [52] en 1952.

Il concerne un enfant de quatre ans atteint d'un tétanos généralisé qui allait s'aggravant malgré la sérothérapie, les sédatifs et les antibiotiques, les spasmes se répétaient, les contractures s'exagéraient ; en même temps, on observait une accélération du pouls et une élévation de la température.

C'est à ce moment que fut décidé le traitement par la cortisone, à la dose de 75 mg par jour, en même temps qu'on pratiquait une trachéotomie.

Au bout de vingt-quatre heures, on notait une très nette amélioration portant sur l'intensité des contractures ainsi que sur les signes généraux ; l'alimentation redevenait possible. Au quatrième jour du traitement, l'état du malade était satisfaisant, les crises convulsives disparurent au quinzième jour. L'enfant sortit de l'hôpital le vingtième jour. Il continua à recevoir 25 mg de cortisone par jour, pendant huit jours. La guérison fut complète.

Les auteurs estiment qu'il est difficile d'apprécier le rôle exact de l'hormone dans l'amélioration obtenue et de faire la part de ce qui revient à la trachéotomie. Néanmoins leur impression est que le changement brutal survenu dans une évolution qui s'aggravait coïncide avec l'administration de la cortisone et est donc en faveur d'une action utile de celle-ci.

Ils notent enfin que l'enfant n'a présenté aucune manifestation sérique, ce qui peut être dû également à l'action de la cortisone.

En 1953, COSSALI et BIELLA [57] ont utilisé la cortisone dans 3 cas de tétanos, associée au sérum antitétanique et à la pénicilline. L'hormone a été bien tolérée dans tous les cas et a amené une amélioration considérable des symptômes cliniques ainsi qu'un raccourcissement évident de la durée de la maladie. Ils ont utilisé des doses allant de 100 à 300 mg par jour. Les deux premiers malades ont reçu un total de 1,5 g et le troisième plus de 3 g.

Dans un article consacré au traitement du tétanos, HAMPTON [130] limite l'utilité de l'A.C.T.H. à la prévention et au traitement des accidents sérothérapiques.

LEWIS et coll. [175] pour étudier l'action des corticoïdes dans le tétanos, publient une statistique de 40 cas, constitués de formes graves. Tous les malades reçurent du sérum antitétanique, de la pénicilline et des sédatifs. 5 malades reçurent en outre de la cortisone intra-musculaire, 10 la reçurent par voie orale, 5 autres enfin ont pris de l'hydrocortisone par voie orale.

L'administration des hormones surrénales s'accompagna dans la plupart des cas d'une chute rapide de la température et d'un ralentissement du pouls et de la polypnée, la fièvre remonta souvent lorsque la dose était réduite, et, dans quelques cas, la température ne céda pas à ce traitement.

Lorsque la cortisone fut administrée par voie intra-musculaire, on a cru observer une aggravation des crises convulsives, alors que par

voie orale on enregistrait une diminution de ces crises, tant dans leur intensité que dans leur fréquence.

Les résultats statistiques s'établissent comme suit :

- sur les 20 malades ne recevant pas d'hormones, il n'y eut que 3 survivants ;
- les 5 malades qui reçurent de la cortisone intra-musculaire sont tous morts ;
- 2 des 5 malades traités par l'hydrocortisone et 6 des 10 malades traités par la cortisone orale ont guéri.

Les auteurs disent enfin avoir observé une action favorable de l'A.C.T.H., mais difficile à interpréter. En effet, ils estiment que l'action de l'A.C.T.H. ne se manifeste guère avant quarante-huit heures et, dans nombre de cas, les malades mouraient dans les premiers jours, donc avant que l'A.C.T.H. ait produit le maximum de ses effets.

FORBES et AULD [100], à propos de 15 cas de tétanos guéris, font une revue thérapeutique dans laquelle ils ne laissent que très peu de place à la corticothérapie ; critiquant, non sans partialité, les résultats de LEWIS, ils se déclarent non convaincus sur l'intérêt de la cortisone ou de l'A.C.T.H. dans le traitement des tétanos graves.

Au contraire, B. PÉPIN [227], dans un article général très documenté, consacré aux traitements modernes du tétanos, analyse les résultats publiés et fait une large place à la corticothérapie en laquelle il voit une thérapeutique nouvelle du tétanos qui mérite d'être essayée dans les formes sévères.

## 8. LA LÈPRE

C'est surtout au traitement des réactions lépreuses qu'a été appliquée la corticothérapie.

Dès 1951, ERICKSON [92] en signalait l'intérêt. La même année, ROCHE et coll. [257 et 258] rapportaient des résultats favorables obtenus avec l'A.C.T.H. à faibles doses (40 mg par jour) chez des malades atteints de réactions lépreuses survenues au cours de traitement soit par le T.B.1, soit par les sulfones. Dans tous les cas, ils observèrent une réapparition des symptômes deux à cinq jours après l'arrêt de l'A.C.T.H., mais sauf dans un cas, les malades restaient nettement améliorés par rapport à l'état antérieur.

En conclusion les auteurs espèrent que l'A.C.T.H. leur permettra de réduire l'intensité des réactions lépreuses, permettant ainsi la poursuite d'un traitement chimiothérapique actif.

COSTE [58] est le premier en France, à avoir utilisé l'A.C.T.H. dans une lèpre lépromateuse qui, au bout de deux mois de traitement par les sulfones présentait une réaction lépreuse fort importante. Pendant un mois le malade reçut 100 mg d'A.C.T.H. par jour, puis les deux mois suivants les doses furent diminuées. L'amélioration fut rapide et se poursuivit après l'arrêt du traitement hormonal, permettant ainsi de reprendre, sans nouvelle poussée réactionnelle, le traitement sulfoné qui, depuis, a été bien toléré.

En 1952, DEL POZO et OCHOA [232] publient 2 cas d'amélioration de réactions lépreuses aux sulfones obtenues par la cortisone. Mais ils enregistrent dans les 2 cas des rechutes à l'arrêt de l'hormone, nécessitant l'établissement d'une dose d'entretien.

MELSOM [195] obtint l'amélioration d'une réaction sévère par l'A.C.T.H. à doses très faibles (4 mg par jour). Les excellents résultats obtenus persistèrent après l'arrêt de l'A.C.T.H.

En 1952, LOWE [178, 179] tente une mise au point de la thérapeutique hormonale dans la lèpre. Il l'a utilisée dans 38 cas répondant à diverses indications que l'auteur étudie successivement :

— Dans 4 cas d'intolérance cutanée aux sulfones, l'amélioration fut rapide, dans 1 cas on observa une rechute peu sévère qui nécessita un deuxième traitement. Dans ces cas, LOWE employa la cortisone pendant trois jours aux doses de 200 mg les deux premiers jours, 100 mg le troisième jour. Elle ne provoqua aucun effet défavorable sur l'évolution de la lèpre.

— Dans 8 cas de névrite aiguë, le résultat immédiat fut excellent, mais dans 4 cas on observa après un ou deux mois une rechute, qui fut d'ailleurs moins sévère que l'atteinte initiale ; enfin 4 cas, après une amélioration transitoire, parurent ultérieurement aggravés. L'auteur avait employé ici soit la cortisone en traitement court, soit l'A.C.T.H. à des doses de 50 à 100 mg par jour pendant trois jours.

— Dans les inflammations lépreuses de l'œil, 3 malades ont reçu de l'A.C.T.H. par voie générale, ils furent très rapidement améliorés, mais présentèrent tous ultérieurement des rechutes et certains d'autres complications de la maladie. Par contre, les 4 malades qui reçurent de la cortisone en applications locales furent guéris sans rechutes.

— Dans les 16 cas de réactions lépromateuses, on obtint rapidement une disparition des symptômes aigus, mais on assista à de multiples rechutes nécessitant chaque fois le recours à l'hormonothérapie.

Au fur et à mesure que cette expérimentation se complétait, il devenait clair que si l'on arrivait à améliorer temporairement les symptômes de la réaction, l'état général du malade s'aggravait en même temps que les réactions lépreuses devenaient plus fréquentes et plus

graves. Finalement, il apparut que sur les 16 malades, 6 avaient bénéficié de la thérapeutique, chez 4 autres les résultats étaient très douteux, pour les 6 derniers, les résultats devaient être considérés comme franchement mauvais.

L'auteur conclut ce chapitre en déconseillant formellement le traitement hormonal des réactions lépromateuses qui, selon ses propres paroles, « fait plus de mal que de bien ». La conclusion générale de cet article est qu'il est dangereux d'employer les hormones dans le traitement des manifestations aiguës de la lèpre, car celles-ci peuvent provoquer souvent une aggravation de la maladie elle-même. Il ne considère leur emploi justifié que dans les cas d'intolérance aux sulfones, dans les manifestations oculaires et, à la rigueur, dans certains cas de névrites aiguës.

Aux Indes, DHARMENDRA [75] est d'un avis opposé à celui de LOWE ; en effet, il n'a jamais observé d'aggravation ultérieure chez des malades ayant reçu des hormones, parfois à plusieurs reprises. Résumant son expérience, il énumère les cas où le traitement hormonal lui paraît indiqué, ce sont : les réactions fébriles qui s'accompagnent habituellement d'iritis, de névrite, de douleurs articulaires et de l'apparition de nouveaux nodules, les inflammations oculaires aiguës ou subaiguës. Ces dermatites sévères dues aux sulfones, enfin dans certains cas les névrites et les adénites, peuvent justifier le traitement hormonal.

La conclusion de cet auteur est que l'A.C.T.H. et la cortisone constituent une méthode thérapeutique valable dans le traitement de certaines complications de la lèpre, mais que ces hormones doivent être utilisées avec discrimination, en connaissant leurs limites et leurs dangers.

Au Brésil, SOUZA ARAUJO [280] rapporte 6 observations de réactions lépreuses au cours de traitements sulfonés ayant favorablement réagi à la cortisone administrée aux doses de 100 mg par jour pendant dix jours.

DORENLOT [80] a traité par l'A.C.T.H. 8 cas de lèpre lépromateuse présentant des réactions. Il a obtenu de bons résultats mais n'a jamais prolongé le traitement plus de quatre jours, de sorte qu'il ne peut apporter de conclusions quant à l'action de l'A.C.T.H. sur la lèpre elle-même.

En 1954, MONTESTRUC [209] a utilisé la cortisone dans 5 cas de réactions lépreuses résultant de la thérapeutique par les sulfones.

Il conclut que la cortisone représente la médication la plus précieuse vis-à-vis de la réaction lépreuse. Il n'a pas noté d'aggravation des lésions après les cures. L'effet de la cortisone ne lui paraît pas

s'épuiser, mais il importe de préciser exactement la dose nécessaire d'entretien. A son avis, la cortisone est surtout intéressante chez les malades dont les réactions lépreuses ne s'amendent pas, ce qui constitue un obstacle majeur à la poursuite du traitement sulfoné. C'est dans ces cas que l'association de la cortisone permet la continuation de la thérapeutique spécifique aux doses normales.

Dans un rapport présenté au VI<sup>e</sup> Congrès de Léprologie, en 1954, FLOCH [99] étudie les résultats enregistrés avec la corticothérapie et il écrit que l'A.C.T.H. et la cortisone améliorent de façon frappante les manifestations aiguës et subaiguës de la lèpre, même à faibles doses. Mais il souligne les divergences d'opinion entre les divers auteurs en ce qui concerne les incidences de ce traitement hormonal sur l'évolution ultérieure de la maladie.

Enfin en 1955, DEL POZO et coll. [233] présentent 9 cas nouveaux de réactions lépreuses traitées par la cortisone. Ils ont obtenu des résultats favorables sur l'évolution de la lèpre elle-même : résorption des lésions infiltrantes diffuses, des nodules et des cicatrices chéloïdiennes. De plus, le traitement par la D.D.S. qui ne pouvait être supporté avant l'administration de la cortisone, devint possible en association avec ce médicament.

Les auteurs n'ont pas constaté d'effets secondaires dus à la cortisone, ils concluent qu'elle a une action favorable sur l'évolution générale de la lèpre, tout au moins au point de vue clinique, car on ne constata pas de modifications d'ordre histo-pathologique et les réactions à la lépromine de ces malades lépromateux restèrent négatives pendant et après le traitement.

## 9. AUTRES INFECTIONS MICROBIENNES

### SEPTICEMIES

WORMS et coll. [314] ont rapporté en 1955 l'observation d'une septicémie à colibacilles guérie par l'association de la cortisone aux antibiotiques.

Il s'agissait d'une septicémie pure, sans signes de localisation, survenue dans les suites d'un accouchement par forceps, compliqué de déchirure périnéale. L'hémoculture permit d'isoler le germe, qui se révéla *in vitro* modérément sensible au pouvoir bactériostatique du chloramphénicol, de la terramycine, très sensible à la streptomycine et à la pénicilline employées isolément, l'association de ces deux antibiotiques se trouvant douée d'un pouvoir bactéricide particulièrement élevé.

Sur ces données, on instaure un traitement par pénicilline-streptomycine qui se révèle inopérant. La substitution du chloramphénicol se solde également par un échec.

On assiste alors à une aggravation progressive, marquée notamment par l'installation de signes de myocardite. Un essai de traitement neurolégitime ne donne aucun résultat. C'est alors que sous couvert d'une reprise de la strepto-pénicillinothérapie, le traitement cortisonique est mis en œuvre. La transformation de l'état général est rapide et spectaculaire, mais dans les jours qui suivent apparaissent des embolies pulmonaires septiques.

Finalement, on obtiendra la guérison du processus septicémique et des foyers pulmonaires sous antibiotiques.

Les auteurs pensent que, dans cette observation, l'action de la cortisone répond à deux mécanismes :

- action antitoxique, agissant sur les manifestations du syndrome malin ;
- action antiphlegmasique et fibrinolytique agissant ici au niveau d'une phlébite pelvienne, provoquant l'émiettement du thrombus et rendant le foyer microbien accessible aux antibiotiques.

Dans un article récent, WORMS [315] tire de cette observation les indications concernant l'emploi de la cortisone dans les septicémies.

Dans cette étude l'auteur, après avoir rappelé l'observation de sa malade, et fait une revue rapide des principaux cas publiés jusqu'à ce jour, tente de dégager une méthode thérapeutique qui soit en plein accord avec certains faits expérimentaux. C'est ainsi qu'il peut résumer les indications en ces termes :

« A la période aiguë des septicémies, le recours à la cortisone ne doit, à notre avis, reconnaître que deux indications :

- d'une part, la prédominance des signes généraux dits de « toxémie », en particulier si le germe en cause est pourvu d'un antigène glucido-protidique (ainsi les diverses salmonelles, les colibacilles, les méningocoques) et que le syndrome toxique paraît dépendre de la libération de cette endotoxine ;
- d'autre part — et quelle que soit alors l'espèce bactériologique du germe et notamment la qualité de son équipement antigénique — la résistance de l'état septicémique aux effets de l'antibiothérapie, à condition que l'échec clinique ne soit pas dû à une antibiotico-résistance du germe, mais bien à l'opposé, contraste avec la sensibilité microbienne *in vitro* à l'égard de l'antibiotique utilisé. Il faut en pareil cas, suspecter l'existence d'un foyer septique que sa structure inflammatoire protège contre la pénétration du médicament. La cortisone, par son activité anti-

phlegmasique, peut avoir le pouvoir de disloquer le gîte microbien et de le rendre perméable aux antibiotiques ».

Dans le premier cas, l'auteur tire ses indications des travaux de CHEDID et BOYER que nous envisagerons ultérieurement. D'ores et déjà, on peut cependant noter que l'amélioration de l'état général sous l'influence de la cortisone ne se limite pas aux seuls cas où sont en cause des germes à endotoxines de structure glucido-lipidique (et non glucido-protidique comme le dit WORMS).

En ce qui concerne le second groupe d'indications, nous noterons d'abord que l'auteur se refuse à admettre la notion d'une résistance des germes aux antibiotiques *in vivo* ; la différence d'activité des antibiotiques *in vitro* et *in vivo* s'explique pour lui par l'inaccessibilité des germes aux antibiotiques ; l'action favorable de la cortisone dans les infections s'explique donc entièrement par son action anti-inflammatoire et fibrinolytique.

Cette attitude, pour cohérente qu'elle soit, ne nous paraît pas rendre compte de tous les faits observés. En particulier l'hypothèse de la cortisone rompant les barrières inflammatoires pour permettre l'action des antibiotiques « en rase campagne », ne nous paraît plus pouvoir être soutenue depuis que l'on a constaté l'action favorable de cette hormone administrée seule dans des staphylococcémies et des fièvres typhoïdes notamment. Quant à la résistance des germes (en particulier du staphylocoque), nous ne pensons pas que l'hypothèse d'un foyer d'ensemencement inaccessible aux antibiotiques suffise à l'expliquer, surtout lorsqu'elle coïncide avec une résistance *in vitro*. Or, se basant sur les travaux de JAWETZ, et en opposition avec la plupart des auteurs, WORMS va jusqu'à considérer la résistance à tous les antibiotiques *in vitro* comme une contre-indication à la cortisonothérapie. Sans doute est-il important d'obtenir un antibiogramme complet, tenant compte des pouvoirs bactériostatique et bactéricide des antibiotiques isolés et associés ; néanmoins nous gardons la conviction qu'à appliquer rigoureusement ce dernier précepte, nous aurions perdu certains malades qui furent indiscutablement sauvés par la cortisone.

## MENINGITES

En 1955, MERAB et CHAIA [201] signalent avoir soigné une méningite à Friedlander, où le malade était dans le coma depuis cinq jours malgré des doses massives d'antibiotiques divers. Ils ont observé, dès les 200 premiers milligrammes de cortisone, la chute de la fièvre, le réveil du malade et la disparition de l'état toxique.

La même année, BOUDIN et coll. [27] rapportent l'observation d'une méningite à pyocyaniques qui fut un échec de la corticothérapie. Un premier essai de traitement par 5 millions d'unités de pénicilline et

2 g de streptomycine ayant échoué, les auteurs associent au traitement antibiotique la cortisone à 200 mg par jour, un jour sur deux. Ce traitement est poursuivi pendant une semaine sans aucune amélioration, ni de l'état général ni du liquide céphalo-rachidien. L'évolution se fait ultérieurement vers la mort, malgré l'essai d'autres antibiotiques.

## COQUELUCHE

TANGHERONI et BOTTONE [288] les premiers, en 1952, ont utilisé l'A.C.T.H. par voie intra-dermique pour agir contre la toux de la coqueluche.

Ils ont été suivis, en 1953, par DI GRUTTOLA [124] qui a traité ainsi 16 enfants âgés de un mois à trois ans. L'auteur administrait une dose quotidienne de 3,5 mg d'une fraction active et ultrafiltrable d'A.C.T.H. par voie dermique. Dans quelques rares cas, l'A.C.T.H. fut associé aux antibiotiques. Ce traitement fut très bien toléré et ses effets bénéfiques furent constatés dès les premières vingt-quatre heures : le nombre et l'intensité des quintes furent réduites de moitié dès le deuxième jour, la cyanose et les vomissements disparurent le troisième jour, l'appétit revint en même temps que l'on assistait à une amélioration de l'état général.

Ces enfants furent tous guéris, sans rechutes ni séquelles.

En France, Julien MARIE [189 et 190] n'utilise pas la corticothérapie, même dans les formes graves de la coqueluche. Seules les encéphalites dont il rappelle la gravité (80 % des cas sont mortels) constituent une indication à l'A.C.T.H. à doses bi-quotidiennes de 15 à 50 mg, associée aux antibiotiques et aux abcès de fixation.

ODINET [222] limite également les indications de l'A.C.T.H. aux encéphalites, en soulignant d'ailleurs qu'elle ne donne pas de résultats supérieurs aux antibiotiques.

## PESTE PULMONAIRE

MAC CRUM et coll., en association avec SMADEL et WOODWARD [183] sur une statistique de 13 cas de peste pneumonique, ont utilisé deux fois la cortisone associée aux antibiotiques.

Il ne semble pas qu'elle ait modifié notablement l'évolution clinique, les résultats favorables pouvant être obtenus dans les mêmes conditions avec les seuls antibiotiques.

La conclusion des auteurs est que la cortisone ne semble pas, dans le cas de peste pulmonaire, apporter un adjuvant utile aux antibiotiques. Ils estiment toutefois que le trop petit nombre de cas traités justifie une expérimentation plus importante.

## CHOLERA

J. LAIGRET [167] a utilisé l'A.C.T.H. chez 11 malades ; il a observé dans tous les cas une transformation du tableau clinique qu'il dit « spectaculaire ». Il pense en outre avoir, grâce à l'A.C.T.H., réduit la mortalité de 50 %. En fait, le nombre de malades traités est, ici encore, trop faible pour donner une valeur statistique à ces résultats.

## PYELONEPHRITES CHRONIQUES

K. EGGER [91] a utilisé la cortisone associée aux antibiotiques dans certains cas de pyélonéphrite chronique, avec des succès variables.

## ACNE

DIDCOT [76] a traité par la cortisone 17 malades atteints d'acné. Chez 5 malades, on observa des améliorations variables, mais chez les 12 autres la cortisone n'eut aucune influence. Il n'est pas fait allusion, dans ce travail, à une action de la cortisone vis-à-vis du staphylocoque.

## INFECTIONS CHIRURGICALES

En 1952, COTTALORDA et coll. [60] attirent l'attention sur l'intérêt que peut revêtir l'administration de cortisone dans les brûlures étendues. Ils soulignent que dans ces cas il y a combinaison d'un élément infectieux local et d'un élément neuro-végétatif général, et écrivent : « La cortisone, en faisant disparaître l'élément neuro-végétatif, améliore considérablement ces malades, dont l'élément infectieux local persiste pourtant intégralement... »

En 1953, WEISSENFELD [307] a utilisé l'A.C.T.H., associée aux antibiotiques, dans 2 cas particulièrement graves de péritonite perforée généralisée.

Ces 2 malades, quelques jours après l'opération et malgré une médication antibiotique, se trouvaient dans un état général tellement mauvais qu'on prévoyait une issue fatale. Dans ces 2 cas, l'administration d'A.C.T.H. a déterminé, au bout de très peu de temps, une amélioration très nette.

En 1954, AIMES et coll. [3] ont rapporté une très intéressante observation de toxémie appendiculaire grave, où l'action de la cortisone fut assez comparable à celle que nous avons observée dans les septicémies à staphylocoques.

Un homme de trente-huit ans est vu au dixième jour d'une appendicite méconnue, il est dans un état extrêmement grave : température à 40°, syndrome toxémique. L'intervention découvre un abcès péri-tonéal cloisonné contenant un litre de pus à colibacilles, qui est drainé. Au sixième jour après l'opération, après une amélioration passagère, s'installe un syndrome occlusif qui s'aggrave malgré les aspirations. Malgré une iléostomie, l'état reste extrêmement alarmant : la température atteint 41°5, le malade est dans le coma et sa tension s'effondre.

Dans cette situation désespérée, on pratique une injection de 100 mg de cortisone qui est suivie, en quelques heures, de la reprise de la conscience avec disparition de l'état de collapsus et chute thermique aboutissant à l'apyrexie en trente-six heures.

Le traitement est poursuivi six jours, soit une dose totale de 900 mg. Cinq jours après l'arrêt du traitement hormonal, se produit une nouvelle aggravation. On réinstitue la cortisone, ce qui provoque en quelques heures le retour de la température à la normale. A partir du quarantième jour, une fièvre oscillante et un empâtement pelvien traduisent la constitution d'un abcès du Douglas.

On entreprend alors un traitement à l'A.C.T.H. : 100 mg par jour associés à 3 g de chloromycétine, qui provoque une amélioration spectaculaire.

Deux mois et demi plus tard, on ferme l'iléostomie et le malade est considéré comme guéri.

Les auteurs concluent au rôle incontestable de la cortisone qui, à deux reprises, a apporté une amélioration remarquable d'un état jugé désespéré ; elle a eu une action sur la fièvre, sur l'état général et même sur l'infection.

Enfin, en 1955, KINSELL [161 et 162] présente son expérience personnelle qui porte sur plus de 300 malades atteints d'infections graves qui furent observés sur une période de cinq ans. Parmi les infections chirurgicales, il cite notamment 2 cas de perforation appendiculaire, 1 cas d'appendicite associée à une pneumonie, enfin 1 cas d'otite compliquée de mastoïdite. Tous ces malades ont vu leur état transformé par la corticothérapie qui permet d'opérer dans de meilleures conditions.

## ENDOCARDITES INFECTIEUSES

Nous n'avons trouvé que très peu d'observations faisant état d'une action de la corticothérapie dans les endocardites infectieuses à germes microbiens.

MORIN et coll. [212] rapportent, en 1953, 2 cas d'endocardite à entérocoques guéris par l'association pénicilline-streptomycine.

Dans un cas, évoluant depuis neuf mois au cours desquels le malade avait déjà reçu de longues séries de terramycine, de pénicilline et d'auréomycine, les auteurs ont employé pendant quatre semaines la cortisone associée à 4 g de terramycine par jour. Sous l'influence de ce traitement, la température revint à la normale, l'état général s'améliora, mais à deux reprises dès l'arrêt du traitement, la fièvre s'éleva de nouveau et l'hémoculture fut positive. Ultérieurement le malade fut traité par des associations d'antibiotiques, et notamment par des doses considérables de pénicilline allant jusqu'à 30 millions d'unités par jour, jusqu'à la guérison définitive.

Les auteurs soulignent que l'action suspensive de la cortisone sur le syndrome infectieux fut beaucoup plus nette que lorsqu'on employait la terramycine seule. Loin de neutraliser l'action de l'antibiotique, l'hormone ne fit que la renforcer et la reprise de l'infection, après l'arrêt de la cortisone, ne fut pas différente des reprises antérieures consécutives à la suspension des antibiotiques. Enfin l'hormonothérapie n'altéra nullement la sensibilité du germe à la terramycine.

BENHAMOU et coll. [11], en 1955, signalent, dans leur rapport au Congrès d'Alger, un cas de maladie d'Osler rebelle aux antibiotiques qui fut améliorée par l'adjonction de cortisone. Cette amélioration ne fut d'ailleurs que transitoire, et l'évolution fut ultérieurement fatale.

Nous citerons également ici les succès obtenus par BONCOMPAGNI et coll. [22] par l'A.C.T.H., la cortisone et les antibiotiques dans 2 cas de « septicémies lentes ».

Enfin, bien qu'étant à la limite de notre sujet, nous ne pouvons passer sous silence les résultats obtenus par DONZELOT, KAUFMANN et coll. [78] dans les endocardites infectieuses à hémocultures négatives. Les auteurs voient dans ces affections redoutables des formes de transition entre les états septicémiques à hémoculture négative et les maladies dites « auto-entretenuës », ils établissent notamment un rapprochement avec certaines collagénoses, telles la périartérite et la maladie de Libman-Saks [79 et 155].

MOZER [215] et HEILMEYER [135] ont rapporté également des succès obtenus par la cortisone dans des cas semblables.

## CHAPITRE III

### Bilan des faits cliniques

---

Au terme de cette première partie peut être posé le bilan de la corticothérapie vis-à-vis des infections microbiennes. Il apparaît largement bénéficiaire.

La multitude des faits rapportés, ainsi que la relative constance des résultats obtenus nous permettent d'affirmer la réalité d'une action anti-infectieuse de la cortisone.

Nous limitant, pour l'instant, à la seule analyse des faits cliniques, nous tenterons de dégager certaines caractéristiques de cette action anti-infectieuse que nous ne pourrions considérer comme acquises qu'après une confrontation avec les données de l'expérimentation animale. Ces caractéristiques sont les suivantes :

- Tout d'abord, il est remarquable que les plus beaux succès de la corticothérapie sont observés dans les processus infectieux graves mettant en jeu un facteur toxémique ou septicémique. À l'inverse dans certaines infections à tendance chronique évoluant sans signes importants de toxi-infection, la corticothérapie semble souvent inefficace.
- L'application de cortisone est suivie, presque constamment, d'une chute thermique et d'une amélioration importante de l'état général. Cette action n'est pas parallèle aux doses d'hormone employées, mais nécessite néanmoins une dose minimum qui semble variable suivant la maladie en cause et la sensibilité individuelle.
- Enfin on a pu dans certains cas apprécier une action curative de la corticothérapie sur le processus infectieux lui-même. Ces faits qui témoignent d'une véritable action anti-infectieuse au sens propre du terme, sont déduits de la constatation d'améliorations obtenues par les seules hormones, sans antibiotique associé.

Cette action anti-infectieuse étant admise, il est possible de tirer de l'analyse des faits cliniques quelques notions, purement négatives d'ailleurs, qui permettront ultérieurement de circonscrire le problème du mode d'action de la corticothérapie dans les infections microbiennes :

- On peut affirmer avec pleine certitude qu'il ne s'agit pas d'une action directe sur le germe. La persistance de prélèvements bactériologiques positifs après hormonothérapie suffit à prouver que cette action n'est en rien comparable à celle des antibiotiques. L'absence de modifications des antibiogrammes et de l'efficacité réelle des antibiotiques d'une part, les résultats favorables obtenus avec la seule corticothérapie d'autre part, prouvent surabondamment que les corticoïdes n'agissent pas en potentialisant l'action des antibiotiques.
- De même, nous avons vu que l'action anti-inflammatoire de la cortisone, favorisant l'accès des antibiotiques aux repaires microbiens, ne rendait pas compte de tous les cas observés.
- Quant à l'hypothèse d'une action hormonale purement substitutive, nous croyons avoir montré qu'elle est insuffisante à expliquer les succès obtenus dans le syndrome de Waterhouse-Friderichsen. A plus forte raison ne peut-elle être évoquée lorsqu'il s'agit d'infections où n'existe aucune preuve clinique, biologique ou anatomique d'une atteinte surrénale.

Ainsi, dans la majorité des cas graves, les corticoïdes se révèlent doués d'une action anti-infectieuse. Nous avons vu, au début de ce travail, que les observations valables témoignant au contraire d'une action pro-infectieuse sont extrêmement rares, néanmoins elles existent. Faut-il en conclure que la cortisone peut, suivant les cas, se révéler tantôt pro-infectieuse, tantôt anti-infectieuse ? Suivant les conceptions et l'expérience personnelles, on peut être tenté de nier l'une ou l'autre action ; nous croyons adopter une attitude plus prudente et moins stérile en admettant, à titre provisoire, la réalité de cette ambivalence.

Si l'on examine attentivement les observations d'aggravation sous l'influence de la cortisone et qu'on les compare aux observations témoignant au contraire d'une amélioration, on est amené à reconnaître à ces contraires certaines similitudes.

On remarquera d'abord que lorsque la cortisone a semblé déclencher ou aggraver une infection microbienne, c'est très souvent après l'arrêt du traitement hormonal que celle-ci s'est manifestée. De même dans les cas de processus septicémiques guéris par la cortisone, c'est

après l'arrêt du traitement hormonal que se produisent rechutes et reprises fébriles qui cèdent à la reprise du traitement.

Dans les deux cas, tant que le malade est sous cortisone, il n'existe aucun signe clinique d'infection (à de rares exceptions près).

En fait, on est en droit de se demander si certains cas, classés dans le chapitre « aggravation », ne se seraient pas transformés en « action favorable » si on avait repris, ou simplement continué le traitement cortisonique lorsque se sont « démasqués » les signes de l'infection. Cette hypothèse n'est peut-être pas tellement gratuite si l'on considère que ces infections imputées à la corticothérapie sont survenues, en règle, chez des malades traités depuis longtemps, dont l'organisme s'était adapté à une certaine imprégnation hormonale ; la suppression brutale de tout apport hormonal semble de nature à créer un déséquilibre difficilement réversible du fait que le fonctionnement du couple hypophyso-surrénalien a été faussé par le traitement hormonal. Dans ces conditions, on concevrait bien qu'une infection débutante puisse prendre des proportions catastrophiques à la faveur d'une inhibition des moyens de défense provoquée par l'arrêt de l'hormonothérapie, cette modification soudaine de l'équilibre hormonal réalisant, en elle-même, un véritable stress. Il s'agit là d'une notion importante qui sera envisagée ultérieurement.

Tels sont les faits que nous avons cru pouvoir dégager de la masse des observations cliniques concernant l'action de la corticothérapie vis-à-vis des infections microbiennes. Ils n'ont d'autre mérite que de situer le problème, aucun n'explique les résultats surprenants et souvent contradictoires observés avec les hormones corticales. Dans la seconde partie de ce travail, nous chercherons, parmi les faits expérimentaux, cette explication que la clinique n'a pu nous fournir.

---



*DEUXIÈME PARTIE*

# **LES FAITS EXPERIMENTAUX**

---



Avant d'aborder dans cette seconde partie l'étude expérimentale des effets des corticoïdes vis-à-vis du processus infectieux, il importe de souligner un point qui est de nature à éclairer l'optique sous laquelle doit être envisagée cette étude : à l'inverse de ce qui se produit habituellement lorsqu'un médicament est introduit dans la pharmacopée, dans le cas de la cortisone et de l'A.C.T.H., l'expérimentation clinique a, en fait, précédé l'expérimentation de laboratoire.

En 1951, A. DELAUNAY [73] écrivait : « HENCH puis tous les médecins qui ont utilisé d'abord ces produits l'ont fait sans posséder de données expérimentales précises. A.C.T.H. et cortisone n'ont pas été injectées chez des malades parce que des essais sur l'animal avaient déjà établi leur valeur. C'est le contraire qui a eu lieu. Les essais en laboratoire ont, en l'occurrence, fait suite aux essais cliniques ».

Il faut en effet reconnaître qu'ici ce fut la clinique bien plus que le laboratoire qui tenta ce que Claude BERNARD appelait les « expériences pour voir ». Or, d'emblée les résultats thérapeutiques furent si spectaculaires, souvent si surprenants, parfois si redoutables que l'on ne peut guère s'étonner de trouver dans la multiplicité et l'extrême diversité des travaux expérimentaux la marque d'un certain désarroi. Bien plus grand encore est le désarroi de celui qui cherche une « explication » dans cette forêt de faits fragmentaires et souvent contradictoires.

Aussi bien notre bibliographie sera-t-elle nécessairement et largement incomplète. Nous croyons que dans l'état actuel des connaissances une synthèse de la question est impossible, nous n'avons d'autre but que de tenter de dégager un petit nombre de notions suffisamment solides pour servir de base à des recherches ultérieures. Certaines idées directrices de ce travail nous ont été fournies par des revues générales dues à COSTE et coll. [59], P. LEMONDE [173], MOZER [215] et surtout DELAUNAY [71, 73, 74] à qui nous avons largement emprunté.

Cette seconde partie sera divisée en deux chapitres. Dans le premier, on étudiera les incidences de la corticothérapie sur les infections expérimentales, en nous limitant à ce qui concerne les infections microbiennes. Dans le second chapitre seront envisagés les travaux qui tentent d'expliquer le mode d'action des hormones corticales dans les processus infectieux. Ici encore nous nous limiterons, dans la

mesure du possible, à l'étude des infections microbiennes; toutefois, la spécificité du germe semblant intervenir pour peu dans le comportement des infections vis-à-vis de la cortisone, nous serons amenés à envisager le problème sous son angle le plus large, qui comporte l'étude analytique des différents mécanismes mis en jeu par l'infection.

Dans ce travail, nous procéderons pas à pas, confrontant à chaque stade les résultats du laboratoire à ceux de la clinique.

---

## CHAPITRE I

### Corticoïdes et infections expérimentales

---

Dans ce chapitre seront étudiés les caractères des infections expérimentales chez les animaux soumis à un traitement par les hormones corticales. Pour donner leur véritable signification à ces faits, il importe de souligner d'emblée deux points extrêmement importants :

- Les diverses espèces animales réagissent de façon très différente aux corticoïdes, et les animaux de laboratoire ont des réactions différentes de celles de l'homme. Le fait a été souligné par MIRICK [203]. MOZER [215] écrit notamment : « Si le chien, le chat, le rat semblent avoir des réactions à la cortisone assez comparables à celles de l'homme, la souris, le cobaye et surtout le lapin se comportent très différemment ».
- D'autre part, les doses employées en expérimentation sont, en général, dix ou cent fois plus fortes que celles employées en clinique (MOZER). On verra d'ailleurs que, suivant les doses administrées, la cortisone peut avoir des actions radicalement opposées.

Il sera indispensable de garder ces notions en vue durant tout l'exposé, car il semble qu'elles représentent les éléments critiques les plus importants dans le problème cortisone-infection sur le plan expérimental.

La matière de ce premier chapitre sera groupée sous deux rubriques. On envisagera d'abord les infections spontanées survenant chez les animaux soumis à l'administration d'hormones corticales, puis les infections provoquées et leurs modifications sous l'influence des corticoïdes.

## 1. INFECTIONS SPONTANÉES

Très tôt, les expérimentateurs furent frappés par la fragilité des animaux de laboratoire recevant de l'A.C.T.H. ou de la cortisone. Ils constatèrent que l'élévation de la mortalité dans ces lots d'animaux était souvent le fait d'infections surajoutées se développant sur ces terrains avec une virulence particulière.

En 1950, ANTOPOL [4], étudiant les modifications anatomiques provoquées chez la souris par des doses de cortisone correspondant à 50 fois celles administrées en clinique humaine, note la fréquence des infections à *Corynebacterium pseudotuberculosis murium*.

Le même germe a été retrouvé chez le rat par LEMAISTRE et TOMPSETT [172].

En 1951, SÉLYE [269] constate que l'A.C.T.H. et la cortisone provoquent le développement d'infections chez le rat. Ces infections sont caractérisées :

- anatomiquement, par la présence d'abcès des poumons, des reins, de la rate ;
- histologiquement, par la tendance à la non encapsulation des lésions ;
- cytologiquement, par la diminution dans les foyers inflammatoires du nombre des éléments granuleux ;
- bactériologiquement, par la pullulation intense de germes qui sont normalement des saprophytes non pathogènes.

Il a établi en outre que ces faits s'observent aussi bien avec l'A.C.T.H. qu'avec la cortisone, mais pas avec la S.T.H. De plus, l'association de la S.T.H. à la cortisone ou à l'A.C.T.H. exercerait une action protectrice contre l'ensemble des lésions.

CAVALLERO et SALA [38] relèvent également la fréquence des infections diffuses ou localisées chez les rats recevant de la cortisone.

PARMER et coll. [226] administrent de la cortisone à la dose de 0,6 mg à des rats nouveau-nés. Dans ces conditions, elle provoque un arrêt de la croissance, des troubles de l'état général et des infections cutanées fréquentes. L'A.C.T.H. aurait un effet moins net, la D.O.C.A. aurait un effet inverse, stimulant la croissance.

BERLIN et coll. [14], comme beaucoup d'auteurs, ont noté une mortalité accrue chez les souris recevant de fortes doses de cortisone. A l'autopsie, on trouve des foyers de nécrose dans les viscères. Chez

ces mêmes animaux, la mort a été, en règle, précédée d'une bactériémie faite d'organismes gram négatif, généralement considérés comme les hôtes habituels du tube digestif. Des constatations semblables ont été faites par J.D. ROMANI [260] qui a trouvé des abcès miliaires du foie et d'autres viscères chez des rats de 50 à 80 g recevant 5 mg par jour de cortisone (ce qui, chez un homme de 70 kilos, représenterait des doses de 4,5 à 7 g de cortisone par jour).

Il a noté, à son tour, la prolifération de germes saprophytes (diplobacilles) devenus virulents.

KEEFER [158] a constaté que la cortisone provoque une augmentation de la résistance des animaux surrénalectomisés. Chez les animaux intacts, elle aurait une action dépressive à fortes doses, à doses faibles la résistance serait peu ou pas améliorée.

Ces quelques observations, choisies parmi de très nombreuses autres, établissent le fait que la cortisone administrée à hautes doses à des animaux est capable de déclencher des infections sévères dues à des germes qui sont habituellement des saprophytes dénués d'action pathogène. Il reste à expliquer par quel mécanisme elle peut provoquer cette soudaine virulence. Pour le moment, nous nous contenterons de rapprocher ces faits de ceux observés en clinique. Dans les deux cas, ils témoignent de la possibilité d'une action pro-infectieuse de la cortisone qui se manifeste sous certaines conditions particulières, notamment pour des doses importantes ou longtemps poursuivies.

## 2. INFECTIONS PROVOQUÉES

Dans cette seconde rubrique, nous étudierons le comportement, sous l'influence de la corticothérapie, d'infections expérimentales provoquées. Nous les classerons par germes inoculés, en soulignant d'ailleurs que cette classification est purement arbitraire et n'a d'autre objet que de favoriser la clarté de l'exposé.

### A) INFECTIONS A STAPHYLOCOQUES

La plupart des travaux expérimentaux témoignent d'une action défavorable de la cortisone vis-à-vis des infections staphylococciques.

Le fait a été constaté chez le cobaye par KLIGMAN et coll. [164].

En 1951, LICHTWITZ et coll. [176], étudiant l'influence des stéroïdes hormonaux sur les réactions inflammatoires, ont utilisé le sta-

phylocoque pour provoquer des abcès chez le rat. Ils ont administré la cortisone aux doses de 2,5 mg par jour, soit à partir du jour de l'inoculation, soit quatre jours auparavant. Les animaux ont été sacrifiés le quatrième jour après l'inoculation.

Les auteurs établissent ainsi l'opposition entre les hormones à action anti-inflammatoire : cortisone, folliculine, testostérone et les hormones qui exagèrent le processus inflammatoire : S.T.H., D.O.C.A.

Un point est à noter, c'est que parmi les animaux examinés, il existait un lot de rats débilités, qui ne reçurent aucun traitement ; or, les auteurs remarquent que ceux-ci présentent les mêmes réactions que les rats traités par la cortisone, et ils ajoutent que l'on ne peut dire s'il y a chez eux un excès d'hormones anti-inflammatoires ou une insuffisance d'hormones pro-inflammatoires. Les auteurs tirent de ce travail un certain nombre d'hypothèses pathogéniques sur lesquelles nous reviendrons.

BOYER et CHEDID [29] ont étudié l'action de la cortisone dans les infections expérimentales de la souris provoquées par divers microbes. Ils ont administré une dose unique de 2 mg de cortisone une heure avant l'inoculation. Celle-ci a été faite dans la cavité péritonéale, d'une part avec la dose minima mortelle pour rechercher l'action « protectrice » de la cortisone, d'autre part avec une dose non mortelle pour tous les témoins afin de rechercher son action « dépressive ».

Dans ces conditions, CHEDID et BOYER ont constaté que dans le cas du staphylocoque, la cortisone, non seulement n'avait pas d'action protectrice, mais encore avait une action dépressive, une seule dose injectée une heure avant le germe augmentant considérablement le pourcentage des morts.

Rapprochant ces résultats de leurs études sur l'action anti-toxique de la cortisone, ils concluent que l'action dépressive de cette hormone sur le staphylocoque s'explique du fait que ce germe ne possède pas d'antigène glucido-lipidique, le seul contre lequel la cortisone exerce une action protectrice, d'après ces auteurs.

HERBEUVAL et DEBRY [137] ont étudié l'action comparée d'un extrait somatotrope et de l'A.C.T.H. sur la septicémie à staphylocoque doré expérimentale du lapin. En ce qui concerne l'A.C.T.H., ils ont relevé la fréquence des localisations lésionnelles viscérales (il n'y eut pas d'autopsies négatives), l'absence de localisations osseuses, la fréquence d'abcès d'injection. Les résultats obtenus avec la S.T.H. sont symétriquement opposés.

Dans un très important travail expérimental, GERMUTH, OTTINGER et OYAMA [113] ont étudié le comportement des affections pneumococciques et staphylococciques du lapin sous l'influence de la cortisone.

Dans le cas du staphylocoque, ils concluent que la cortisone n'a aucun effet sur la disparition des germes du sang circulant.

Cependant, contrairement à ce qu'ont observé BOYER et CHEDID, et contrairement à ce qu'ils ont observé eux-mêmes dans l'infection pneumococcique, la cortisone a paru avoir ici un effet protecteur, tous les animaux traités ayant survécu à l'infection, alors que 42 % des témoins sont morts entre vingt-quatre et quarante-huit heures après l'inoculation intra-veineuse des germes. Ils pensent que la cortisone aurait agi en supprimant l'action toxique du staphylocoque hémolytique.

Ces notions ne trouvent confirmées et complétées dans un travail plus récent de HIGGINBOTHAM et DOUGHERTY [138]. Ces auteurs, connaissant les travaux de GERMUTH, ont cherché à préciser le mécanisme de l'effet protecteur de l'hydrocortisone chez les souris surrénalectomisées atteintes d'infections staphylococciques.

Dans un premier temps, ils montrent que la résistance des souris à l'infection staphylococcique est plus grande si les germes sont injectés par voie intra-veineuse que s'ils sont inoculés par voie intra-péritonéale. Ce fait est dû à la disparition rapide des germes du sang.

Dans un second temps, ils établissent que la surrénalectomie diminue la résistance à l'infection provoquée par voie intra-veineuse sans modifier le taux de disparition des germes ni leur destruction par le système réticulo-endothélial.

Pour expliquer ces faits, ils pensent que la « digestion » des bactéries par le système réticulo-endothélial libérerait une « matière » bactérienne qui serait nocive chez l'animal surrénalectomisé. En effet, la solubilisation d'une préparation bactérienne augmente sa toxicité, celle-ci apparaît donc indépendante du nombre de germes vivants. Or, l'hydrocortisone appliquée avant l'infection exerce une protection chez l'animal surrénalectomisé.

Cette importance donnée à l'action anti-toxique dans le mécanisme d'une éventuelle action anti-infectieuse de la cortisone nous semble revêtir un grand intérêt, d'autant que, nous le verrons plus loin, cette action anti-toxique est avec l'action anti-inflammatoire la seule qui soit bien établie.

## B) INFECTIONS A PNEUMOCOQUES

GERMUTH et coll. [113] ont, dans une série d'expériences remarquables, cherché à préciser l'action de la cortisone dans les infections pneumococciques.

Dans la première série d'expériences, ils étudient les réactions consécutives à l'injection intra-dermique d'un nombre identique de pneumocoques du groupe II, d'une part chez des animaux témoins, d'autre part chez des animaux recevant 15 mg par kilo de cortisone la veille de l'infection et 10 mg les jours suivants. Dans ces conditions, chez les lapins traités par la cortisone, on observa une bactériémie croissante ; au sixième jour de l'infection, les quatre cinquièmes des animaux étaient morts. A l'inverse, tous les témoins ont survécu. Les constatations histologiques suggèrent aux auteurs l'hypothèse que la cortisone a favorisé la prolifération locale des germes.

Afin d'étudier quantitativement ce phénomène, ils injectèrent par voie intra-testiculaire 1.000 pneumocoques de type II. La moitié des animaux fut traitée pendant quatre jours avant l'infection par des doses de 50 mg de cortisone le premier jour, puis respectivement 40 et 20 mg les jours suivants. Après l'infection, ils reçurent encore 20 mg par jour. Chez les animaux traités, on trouva trente fois plus de germes dans les testicules que chez les témoins. De plus, la bactériémie continua à progresser ; soixante-douze heures après l'infection, plus de la moitié des animaux étaient morts.

De l'avis des auteurs, la suspension temporaire des phénomènes d'inflammation provoqués par la cortisone, explique l'extension des lésions locales et l'intensité consécutive des réactions générales.

Pour préciser les effets de la cortisone vis-à-vis de la phagocytose et de la disparition des germes du sang circulant, ils étudièrent ensuite la disparition du sang circulant, d'une part de pneumocoques non virulents, d'autre part de pneumocoques pathogènes chez des lapins immunisés par un sérum anti-pneumococcique. Ils ne notèrent à ce point de vue aucune différence entre les animaux traités et les témoins. De même, dans un dernier cycle d'expériences, ils établirent que la cortisone, même à très fortes doses, n'influe pas de façon appréciable sur le développement de l'immunité.

De nombreux expérimentateurs ont retrouvé cette action aggravante de la cortisone sur les infections à pneumocoques.

GLASER et coll. [118] notent que la cortisone, administrée à des rats chez qui on provoque une pneumonie à pneumocoques, provoque une mortalité accrue avec prolifération des germes et diminution des phénomènes inflammatoires. Ils pensent que cette aggravation est sous la dépendance d'un retard de diapédèse, car la cortisone n'exerce pas d'action directe sur les germes ni sur l'activité phagocytaire.

CAVALLERO, DI MARCO et SALA [39] ont également observé une action défavorable de la cortisone, aux doses de 0,1 à 0,5 mg par jour, dans l'infection pneumococcique expérimentale de la souris. Ils con-

cluent leurs travaux en déclarant, sans autre preuve : « Les sécrétions surrénales semblent avoir une influence défavorable sur le cours de l'infection expérimentale ».

MAC LEAN SMITH, MURPHY et MIRICK [184] ont obtenu des résultats plus nuancés. Ils ont établi que le traitement des souris à l'A.C.T.H. n'influence pas leur sensibilité à l'infection pneumococcique, mais augmente légèrement la prolifération des germes.

WHITE et MARSHALL [308] injectent à des lapins une culture de pneumocoques. Les animaux soumis à la cortisone reçoivent 20 mg vingt heures avant l'inoculation, puis 15 mg une heure avant, vingt-quatre et quarante-huit heures après.

Le résultat brutal est que vingt-quatre heures après l'inoculation, tous les animaux traités par la cortisone étaient morts, alors que soixante-douze heures après cette inoculation, les témoins étaient encore vivants.

De plus, à partir de la troisième heure, la bactériémie fut sans cesse croissante chez les animaux recevant de la cortisone. Nous ferons remarquer que les animaux ont reçu le jour de l'inoculation un total de 35 mg de cortisone, si l'on considère qu'il s'agit d'un lapin de 2,5 kg par exemple, cela correspond pour un homme de 70 kg à une dose de 980 mg de cortisone en vingt-quatre heures.

Signalons que WARSHAW, MOLOMUT et SPAIN [306] ont constaté, sous l'influence de la cortisone, une exagération de la sensibilité des souris aux pneumonies aiguës provoquées par la suroxygénation.

KASS, LUNDGREN et FINLAND [153] estiment que la cortisone, l'hydrocortisone et l'acétate d'hydrocortisone dépriment la résistance de la souris à l'infection pneumococcique. Par contre, l'A.C.T.H. ne déprime pas la résistance, même à doses considérables. Les auteurs émettent l'hypothèse que ces différences observées chez la souris, à l'inverse des autres espèces animales où A.C.T.H. et cortisone ont une action semblable, peuvent s'expliquer par des différences entre les sécrétions surrénales des diverses espèces.

MARAL et COSAR [188] ont également retrouvé cette exaltation de l'infection pneumococcique par la cortisone.

Ainsi, la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître à la cortisone une action néfaste sur l'évolution des infections pneumococciques expérimentales, mais cette action néfaste a toujours été obtenue avec des doses considérables d'hormone. Dans ces conditions, ne peut-on penser qu'en utilisant des doses plus faibles on pourrait obtenir des

résultats différents, voire contraires ? Dans une série d'études sur le lapin et la souris, H.J. ROBINSON s'est attaché à résoudre ce problème.

Dans une première publication [247] il constate, à son tour, la diminution, sous l'influence de la cortisone, de la résistance des lapins infectés par le pneumocoque type I. L'inoculation est faite par voie intra-dermique, les animaux traités reçoivent de 1 à 3 mg de cortisone par kg de poids, pendant sept jours avant l'infection et jusqu'à la fin de l'expérience. L'aggravation est constatée sur les lésions cutanées, la vitesse de sédimentation, les hémocultures, la mortalité et l'histopathologie. Les animaux restent sensibles à la pénicilline ; toutefois, ceux qui sont traités à la cortisone ont besoin de doses plus fortes.

En 1952, dans une nouvelle publication [248], ROBINSON confirme les résultats déjà présentés : à des doses de 10 mg par animal, la cortisone déprime la résistance du lapin à l'infection pneumococcique. Pour expliquer cet effet, il invoque l'incapacité des animaux traités à mobiliser leucocytes et macrophages au lieu de l'infection, la diminution de production d'anticorps et une inhibition de l'activité des histiocytes et du système réticulo-endothélial.

Mais dans la seconde partie de son travail, il apporte cette notion nouvelle que des effets opposés, c'est-à-dire une protection contre l'infection, sont obtenus avec des doses plus faibles, inférieures à 0,5 mg chez le lapin. Il conclut ainsi : « Ces découvertes suggèrent qu'il peut exister un degré optimum d'activité du cortex surrénal, et à ce taux les hormones corticales pourraient aider, et non gêner, les mécanismes de défense ».

En 1953, ROBINSON [249] étudie l'action de l'A.C.T.H. sur l'infection pneumococcique du lapin. Il établit ainsi, qu'à des doses de 0,25 à 2 mg par heure, pendant dix-huit heures avant l'infection, et quatre-vingt-seize heures après, l'A.C.T.H. produit, chez le lapin, les mêmes effets que la cortisone. Cette expérience avait été entreprise pour vérifier l'hypothèse de SHWARTZMAN suivant laquelle il pourrait exister une hormone corticale antagoniste de la cortisone vis-à-vis des infections et sécrétée sous l'influence de l'A.C.T.H. [271]. Il semble donc que cette hypothèse soit infirmée par les résultats de ROBINSON ; toutefois les expériences de SHWARTZMAN portaient sur la poliomyélite expérimentale de la souris ; or, KASS a montré que cette différence de comportement entre l'A.C.T.H. et la cortisone semblait assez spéciale à la souris ; on ne peut donc voir de grande signification dans le fait que ROBINSON ne l'ait pas retrouvée chez le lapin.

Poursuivant ses recherches, ROBINSON a voulu vérifier chez la souris les résultats obtenus chez le lapin [250, 251, 253]. Il démontre

ainsi qu'il existe une dose optimum capable d'augmenter au maximum la résistance et la survie de rats infectés par *D. pneumoniae*, qu'ils soient intacts ou surrénalectomisés. Cette dose est de 2,5 mg par jour, pour un animal, en une injection. L'auteur souligne que cette dose est valable dans un cas déterminé, mais qu'elle est susceptible de nombreuses variations suivant le germe, l'espèce, les processus pathologiques. Il écrit notamment que si une dose de 2,5 mg peut être considérée comme « pharmacodynamique » chez un animal normal, la même dose répond, peut-être, à un mode d'action « physiologique » lorsqu'on l'administre à un animal infecté.

De la même manière, ROBINSON a étudié comparativement les différents composés surrénaux, et pour chacun d'eux, a établi à nouveau la notion d'une dose optimum. Celle-ci est de 2 mg par jour pour le composé F (hydrocortisone) qui se révèle le plus actif, suivi, dans l'ordre, des composés B, E et A.

### C) INFECTIONS A STREPTOCOQUES

L'action défavorable de fortes doses de cortisone sur l'infection streptococcique expérimentale a été mise en évidence, notamment, par BOYER et CHEDID [29], MARAL et COSAR [188].

GLASER, BERRY et coll. [118] ont obtenu sur l'infection à streptocoques la même action que sur la pneumonie à pneumocoques. Toutefois, en 1952, GLASER et LOEB [119] précisent que l'association cortisone-pénicilline réalise une aggravation de la pneumonie streptococcique expérimentale, lorsque la cortisone est administrée dans les trois jours qui précèdent l'infection. Au contraire, lorsqu'elle est injectée après l'infection, celle-ci paraît moins sévère.

THOMAS et MOGABGAB [294, 205] ont noté à plusieurs reprises l'action aggravante de fortes doses de cortisone sur l'infection streptococcique du rat. Avec des doses de 6 mg par kg, 71 animaux sur 76 présentent une septicémie mortelle, que l'injection de cortisone ait été faite avant ou après l'inoculation du streptocoque. La même évolution a été observée chez les lapins recevant 3 mg par kg, mais la proportion fut moins forte, 7 sur 9 ont présenté une septicémie mortelle.

Les auteurs notent que les signes généraux ne sont apparus que peu de temps après la mort. Ils n'ont pas mis en évidence de modification du pouvoir phagocytaire des leucocytes ni de la formation d'antistreptolysines O. L'administration de pénicilline à hautes doses a permis de sauver la plupart des animaux sous cortisone, lorsqu'elle fut donnée au moins trois jours après l'infection.

#### D) INFECTIONS A MENINGOCOQUES

Il existe très peu d'expériences portant sur l'infection méningococcique. MURRAY et BRANHAM [216] administrant 5 mg de cortisone par jour à des souris, ne constatent aucune action sur la durée de l'évolution, ni aucune modification des lésions surrénales habituellement observées dans les méningococcies.

Contrairement à ces auteurs, BOYER et CHEDID [29] obtiennent une action protectrice de la cortisone contre le méningocoque, germe possédant un antigène glucido-lipidique.

#### E) SALMONELLOSES

MARAL et COSAR [188] ont observé une exaltation très nette de l'infection à *Salmonella typhi murium*, sous l'influence de la cortisone appliquée à raison de 10 mg par kg, vingt-quatre heures avant l'infection.

Nous retiendrons surtout deux séries de travaux, d'une part ceux de CHEDID et BOYER sur le rat et la souris, d'autre part ceux de VAN CAUWENBERGE.

Dans le cadre de leurs études sur l'action anti-toxique de la cortisone, BOYER et CHEDID [28, 29, 40] ont à plusieurs reprises mis en évidence une action protectrice de la cortisone sur l'infection expérimentale de la souris par *Salmonella typhi*. Cette action est obtenue avec des doses minima de 2 mg, elle n'est pas modifiée par des doses de 4 mg. Ils signalent que cette action protectrice est moins forte que celle réalisée par le chloramphénicol.

Dans une autre publication [42], les auteurs étudient les effets de l'association de la cortisone au chloramphénicol dans la typhoïde expérimentale du rat. Ce travail a été entrepris dans le but de vérifier si le collapsus chloromycétinique mis en évidence par REILLY et coll. [244] était lié à l'état fonctionnel du cortex surrénal.

Ils rapportent d'abord qu'il leur a été impossible de provoquer la mort d'animaux normaux infectés en leur administrant du chloramphénicol même à très fortes doses.

Par contre, il est possible de provoquer la mort par collapsus du rat surrénalectomisé et infecté par *Salmonella enteritidis* en lui administrant des doses de charge de chloramphénicol.

Cet accident peut être évité en associant la cortisone à l'antibiotique. Une dose unique de 2 mg suffit à assurer cet effet et ne présente pas de danger. Au contraire, des doses quotidiennes de 2 mg semblent nocives chez les souris infectées.

Ces faits seront repris lorsque nous étudierons l'action anti-toxique de la cortisone.

VAN CAUWENBERGE [36, 37] a entrepris une série de travaux expérimentaux qui nous semblent très intéressants, car il a cherché à reproduire chez l'animal les conditions d'application de la corticothérapie en clinique humaine.

Dans une première étude, il compare l'action de l'A.C.T.H., de la cortisone et des dérivés salicylés sur l'infection du rat par *S. typhi murium*. En particulier, en ce qui concerne l'A.C.T.H. et la cortisone, il a réalisé ses expériences successivement avec des doses fortes et des doses faibles, ces dernières correspondant à peu près aux doses employées chez l'homme. Les résultats sont les suivants :

- 1° A fortes doses, cortisone et A.C.T.H. provoquent une augmentation de la mortalité, qu'elles soient injectées en même temps que l'inoculation ou les jours précédents. Les doses employées sont de 2 mg pour 100 g de poids, pour la cortisone, ce qui correspond à des doses de 1,40 g pour un homme de 70 kg. Pour l'A.C.T.H., les doses sont de 1 mg pour 100 g.
- 2° A faibles doses, les résultats sont contraires suivant que les hormones sont injectées avant ou après l'inoculation :
  - injectées avant, elles provoquent un accroissement de la léthalité ;
  - après l'inoculation, elles provoquent au contraire une inhibition sur le développement de l'infection.

Les doses sont ici de 0,1 mg de cortisone pour 100 g de poids (soit 70 mg pour un homme de 70 kg). L'A.C.T.H. est utilisée à doses identiques, mais répétées deux fois par jour.

Dans une seconde série d'expériences, VAN CAUWENBERGE précise ces résultats en étudiant l'association du chloramphénicol aux hormones hypophyso-surrénaliennes dans l'infection du rat par *S. typhi murium*. Ses conclusions se résument ainsi :

- 1° Administrés après l'infection, la cortisone, l'A.C.T.H., peut-être aussi le salicylate de sodium, associés au chloramphénicol, renforcent l'action de l'antibiotique administré seul.
- 2° Injectée à doses élevées avant l'inoculation microbienne, la cortisone aggrave la mortalité du rat malgré l'administration de l'antibiotique dès l'infection. Dans les mêmes conditions, l'A.C.T.H. et le salicylate de soude ne paraissent pas exercer d'influence.

## F) DIVERS

ABERNATHY et SPINK [1] ont observé une aggravation, sous l'influence de la cortisone, des brucelloses aiguës expérimentales du lapin, du cobaye et de la souris. Ils n'ont pas constaté de modification des formes chroniques. Rappelons qu'en clinique humaine, la cortisone s'est révélée pratiquement sans action dans les formes chroniques, par contre dans les formes aiguës elle a permis d'enregistrer de remarquables succès.

Rappelons pour terminer que, selon CHEDID et BOYER [29], la cortisone est sans action dans les infections à colibacilles, à *Shigella dysenteriae* et à pyocyanique, elle a une action dépressive dans les infections à Friedlander.

Les infections diphtérique, tétanique et botulique seront étudiées au chapitre de l'action anti-toxique de la cortisone.

## CONCLUSIONS

Au début de ce travail, nous établissions la contradiction qui semblait exister entre les données de la clinique et celles de l'expérimentation animale. En effet, les observations cliniques semblent, dans une très large majorité, témoigner d'une action favorable de la cortisone dans un grand nombre d'affections microbiennes, au contraire la plupart des travaux de laboratoire mettent l'accent sur l'aggravation des infections expérimentales sous l'influence de cette hormone.

Il nous semble, maintenant, indiscutable que cette contradiction relève dans une large mesure d'un examen superficiel de la question. L'action aggravante de la cortisone a toujours été obtenue avec de très fortes doses ; on ne peut s'étonner, dans ces conditions, que les résultats du laboratoire soient sans commune mesure avec ceux de la clinique. Il est, par contre, surprenant que si peu d'auteurs se soient souciés de réaliser au laboratoire les conditions d'administration de l'hormone en clinique humaine. Or, ceux qui l'ont fait (ROBINSON, VAN CAUWENBERGE) ont précisément obtenu des résultats parallèles à ceux de la clinique. Ces résultats peuvent être schématisés de la façon suivante.

1° L'action aggravante de la cortisone se manifeste dans deux cas :

- a) lorsqu'on administre de fortes doses. A lire les protocoles expérimentaux, il est des cas où l'on peut se demander si l'action néfaste de la cortisone est imputable à ses propriétés physiologiques, tant les doses sont énormes. En tous cas, le parallèle avec la clinique est ici évident, car nous avons déjà signalé

que les cas de surinfection ou d'aggravation d'un processus infectieux par la cortisone s'observaient souvent chez des malades ayant reçu de fortes doses totales d'hormone ;

- b) cette action aggravante s'observe également à faibles doses lorsque l'hormone est appliquée plusieurs jours avant l'infection. Cette condition nous semble aussi importante que la précédente si l'on se rappelle qu'en clinique les cas de surinfection sous cortisone sont beaucoup plus nombreux que les cas d'aggravation d'un processus infectieux préexistant au traitement hormonal.

2° L'action favorable de la cortisone s'exerce lorsqu'elle est administrée après l'infection, à doses moyennes. Dans ces conditions, on observe sur le plan expérimental une protection contre certains germes, sur le plan clinique on transforme l'évolution de toxi-infections graves qui avec les seules antibiotiques évolueraient vers la mort.

Ces faits appellent une conclusion, c'est que le facteur important réside dans « l'état hormonal » du sujet au moment de l'inoculation. Un sujet en état de déséquilibre hormonal est plus sensible qu'un autre à l'infection ; une maladie infectieuse expérimentale prend des proportions considérables chez un animal mis en état d'hypercorticisme par un traitement cortisonique prolongé, dans les mêmes conditions on voit se développer chez lui des infections à germes normalement saprophytes. A l'inverse, lorsqu'on applique de la cortisone à doses utiles à un animal qui vient d'être infecté, on corrige l'hypocorticisme secondaire au stress qu'a réalisé l'infection.

Rappelons qu'en clinique on connaît depuis longtemps la grande sensibilité aux infections des maladies de Cushing et d'Addison. Rappelons en outre qu'en arrêtant brutalement un traitement cortisonique, on réalise un déséquilibre hormonal et que c'est à ce moment que « se démasquent les signes de l'infection ».

Nous n'ignorons pas la part énorme que ces conclusions sacrifient à l'hypothèse, ni leur caractère schématique. Néanmoins, un fait est certain : ce n'est pas en continuant à administrer à des animaux des doses correspondant chez l'homme à plusieurs grammes de cortisone par jour qu'on élucidera le problème.

Nous souhaitons voir se multiplier des travaux expérimentaux qui tiennent compte des conditions d'application « thérapeutique » de l'hormone, c'est-à-dire qui étudient ces facteurs capitaux que sont : l'espèce animale, les doses quotidiennes et totales administrées, la date d'application de l'hormone par rapport à l'infection.



## CHAPITRE II

### **Mode d'action des corticoïdes dans les infections expérimentales**

---

Au terme du premier chapitre où nous avons étudié le comportement des infections expérimentales soumises aux hormones hypophyso-surréaliennes, nous avons conclu à une ambivalence, à savoir que l'A.C.T.H. et la cortisone étaient capables de manifester une action tantôt pro-infectieuse, tantôt anti-infectieuse, suivant les conditions d'administration.

Dans ce second chapitre, nous tenterons de préciser quel est le mécanisme d'action de ces hormones dans les infections expérimentales. C'est dire que nous serons amenés à envisager successivement l'agression microbienne et les diverses réactions dites « de défense » qu'elle déclenche dans l'organisme infecté. C'est dire encore que, dans le cadre de ce travail, nous resterons nécessairement très en deçà d'un sujet qui pourrait nous mener aux extrêmes confins de la biochimie.

On peut prévoir que les résultats positifs seront ici aussi rares que dans le chapitre précédent, puisque la majorité des expériences ont été menées sans plus de souci des doses administrées.

#### 1. ACTION DE LA CORTISONE SUR LES AGENTS INFECTIEUX

Une telle action semble, à priori, très improbable ; d'ailleurs, très peu d'auteurs ont cherché à la vérifier. Dans le cadre des seuls microbes, nous n'avons trouvé que trois références.

GAINES, BROQUIST et WILLIAMS [104] ont cru trouver un certain rapport entre la cortisone et des facteurs de croissance microbienne, tels que l'acide ptéroyl glutamique et le facteur citrovorum. Ils concluent que la cortisone peut les remplacer dans la croissance du *Streptococcus fecalis* et du *Leuconostoc citrovorum*.

Ces résultats ont été infirmés par JANDL [149] dont les expériences prouvent que la cortisone et l'hydrocortisone n'ont aucune action sur la croissance de *S. fecalis*, *L. casei* et *L. citrovorum*.

Nous citerons encore l'opinion exprimée par JAUSION dans la discussion de la première observation de SIGUIER [241]. Cet auteur pense avoir prouvé, au laboratoire, que le staphylocoque pousse électivement dans des milieux titrant jusqu'à 15 % des stéroïdes les plus divers, même hormonaux, et il estime que le staphylocoque est un « stérophYTE ».

Il ne semble pas qu'il y ait grand enseignement à tirer de ces quelques faits, par contre un grand nombre d'observations cliniques prouvent à l'évidence que la cortisone et l'A.C.T.H. n'ont aucune action directe sur les germes microbiens.

## 2. INFLUENCE DE LA CORTISONE SUR L'EFFICACITÉ DES ANTIBIOTIQUES

Il est un problème connexe, c'est celui d'une modification éventuelle de l'activité des antibiotiques sous l'influence de la cortisone.

C'est ainsi que ILAVSKY et FOLEY [142] ont étudié l'influence de la cortisone sur l'effet chimiothérapique des antibiotiques au cours des infections bactériennes de la souris.

Ils ont notamment établi que la cortisone n'a que peu, ou pas, d'effet vis-à-vis de l'action protectrice de la pénicilline sur l'infection streptococcique.

Employés aux doses qui protègent toujours la souris vis-à-vis de l'infection, la streptomycine, l'auréomycine, la terramycine, le chloramphénicol, la néomycine et la polymixine B ne protègent plus cet animal s'il reçoit de la cortisone.

Toutefois, les auteurs précisent bien que cette action nocive de la cortisone ne s'observe que chez les animaux recevant de fortes doses (0,8 mg) et non chez ceux qui reçoivent des doses faibles.

JAWETZ [150] a tenté, à son tour, de préciser le rôle éventuel de la cortisone sur l'efficacité des antibiotiques dans les infections expé-

riméntales de la souris. Pour cela, il a utilisé des germes vis-à-vis desquels la cortisone exerce habituellement une action pro-infectieuse (streptocoque et Friedlander). Les résultats obtenus font mention des doses et de la nature de l'antibiotique.

En ce qui concerne les doses, on constate une aggravation des infections sous cortisone lorsque les antibiotiques sont utilisés à la limite des doses actives. Pour que l'antibiotique manifeste son action curative habituelle, il faut l'employer à des doses largement supérieures.

Quant à la nature de l'antibiotique, JAWETZ distingue les bactéricides et les bactériostatiques. Il établit qu'en association avec la cortisone, les antibiotiques bactéricides ont une efficacité plus grande que les bactériostatiques. Il précise, en outre, que si l'on augmente considérablement les doses d'un bactériostatique, on peut lui restituer son effet curateur habituel.

Ce travail ne nous paraît pas autoriser les conclusions qu'il suggère à son auteur. En effet, il a été réalisé aux doses de 0,75 mg chez la souris, c'est-à-dire avec des doses qui correspondent, comme l'ont montré ROBINSON et VAN CAUWENBERGE, à une action dépressive de la cortisone. Dans ces conditions, ce n'est pas l'efficacité des antibiotiques qui est modifiée mais la résistance du terrain à l'infection et l'on conçoit aisément qu'un organisme mis, par de fortes doses de cortisone, en état de moindre résistance vis-à-vis d'une infection microbienne, nécessite de plus fortes doses d'antibiotiques pour en venir à bout.

Il est permis d'imaginer que si JAWETZ avait répété ses expériences avec des doses faibles de cortisone, il aurait obtenu des résultats comparables à ceux d'ILAVSKY et FOLEY.

Nous avons vu d'ailleurs que plusieurs auteurs (ROBINSON, GLASSER et BERRY, VAN CAUWENBERGE) avaient remarqué la nécessité d'augmenter les doses d'antibiotiques chez les animaux soumis à des doses dépressives de cortisone.

Sans doute serait-il nécessaire de posséder une expérimentation plus large avant de proposer une conclusion ferme ; néanmoins, l'impression que l'on retire de ces travaux est que la cortisone n'a et ne peut avoir aucune action directe sur les agents microbiens ni sur l'efficacité des antibiotiques.

En ce domaine, l'expérimentation clinique nous a d'ailleurs fourni un nombre suffisant de preuves concluantes pour qu'on puisse admettre que la cortisone, quelle que soit la résultante de son action, l'exerce seulement par modification du terrain.

### 3. ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE

Ayant admis que la cortisone exerçait son action non pas sur l'agent infectieux mais sur l'hôte, il reste à préciser à quel stade de l'infection se situe cette action. Les phénomènes inflammatoires sont les premiers à entrer en jeu dans la réponse de l'organisme à l'agression microbienne. Or, l'action anti-inflammatoire de la cortisone est admise par tous, c'est d'ailleurs parmi toutes les propriétés alléguées de l'hormone, la seule qui ait réuni l'unanimité.

RAGAN et coll. [237] sont les premiers à avoir étudié, en 1949, l'action antiphlogistique de la cortisone chez l'animal. Ils ont provoqué chez le lapin des blessures cutanées de l'oreille, dont ils ont suivi l'évolution sur des biopsies successives. Les animaux traités par la cortisone l'ont été à des doses de 12,5 mg deux fois par jour pendant trois jours avant l'intervention et cinq à huit jours après. Après étude comparative, ils ont pu établir les caractères de l'inflammation aiguë évoluant sous cortisone, à savoir la pauvreté du tissu de réparation en cellules conjonctives de nouvelle formation, la rareté des néovaisseaux.

L'année suivante, RAGAN, BLUNT et coll. [21] étudient la formation d'un cal osseux chez des lapins recevant de la cortisone. Ils constatent alors que l'hématome fracturaire ne se résorbe que lentement et que la consolidation osseuse subit un retard net.

RAGAN poursuit ses expériences chez l'homme [65]. C'est ainsi qu'il étudia l'évolution histologique de plaies cutanées pratiquées, en tissu sain, chez des malades atteints de périartérite noueuse ou d'arthrites rhumatismales au moment même où était institué un traitement par l'A.C.T.H. Les biopsies successives révélèrent une dissociation entre la réparation épithéliale qui est satisfaisante et la réparation conjonctive qui est très perturbée. Entre les lèvres de la plaie se forme un bloc de fibrine qui ne contient qu'un très petit nombre de leucocytes, de macrophages, de fibroblastes et de néocapillaires.

Cette action élective des corticoïdes sur le tissu mésenchymateux a été confirmée par SPAIN et MOLOMUT [281]. Pratiquant des plaies cutanées chez des souris recevant 2 mg de cortisone par jour, ils constatèrent dans la plupart des cas une épithélialisation correcte, par contre ils notèrent les anomalies habituelles du granulome de réparation. D'après ces auteurs, la cortisone n'exercerait pas d'influence sur la formation des exsudats inflammatoires, mais inhiberait fortement le développement du tissu de granulation. Ils précisent toutefois

qu'elle n'entraîne pas de modification appréciable du tissu existant déjà, ce qui revient à dire qu'elle est dénuée d'action fibrinolytique.

TAUBENHAUS et AMROMIN [290] se sont adressés à l'abcès provoqué par injection d'essence de térébenthine dans la peau du rat blanc. Il ressort de leurs constatations que la cortisone exercerait un effet inhibiteur portant essentiellement sur la formation des fibroblastes et des fibres du collagène.

COOK et SMITH [54] étudient l'action antiphlogistique de la cortisone chez le lapin au moyen de l'abcès provoqué par injection intramusculaire d'une culture de staphylocoques.

La cortisone est administrée à la dose de 10 mg par jour pendant vingt-quatre heures avant l'infection et quatre jours après. Les auteurs retrouvent ici l'habituelle suppression des phénomènes inflammatoires : absence d'infiltration leucocytaire remplacée par une infiltration d'éléments mononucléés, avec peu de destruction des tissus et de très rares germes dans la zone d'inoculation. Ils pensent que cette suppression de l'inflammation locale suffit à expliquer l'importance des phénomènes généraux observés sous cortisone.

C'est également chez le lapin que TURNER et HOLLANDER [300] ont étudié les modifications de syphilomes expérimentaux sous l'influence de la cortisone, notant en particulier l'aspect mou et spongieux des lésions qui sont infiltrées d'une substance mucoïde que l'on tente d'identifier à l'acide hyaluronique.

Chez le cobaye, MOON et TERSHAKOVEC [210] provoquent des lésions inflammatoires par brûlure ou gelure. Les animaux traités reçoivent 10 mg de cortisone ; ils présentent des réactions inflammatoires réduites, essentiellement en ce qui concerne la diapédèse, les hémorragies capillaires et l'œdème. L'hyperémie et la leucocytose sont moins modifiées. Les auteurs concluent à une augmentation de la résistance capillaire, s'opposant à l'exhémie plasmatique.

En fait, cette action inflammatoire a été mise en évidence par tous les auteurs qui ont étudié sous cortisone les infections expérimentales. Elle est notamment décrite à plusieurs reprises chez ROBINSON, CAVALERO et SALA, GLASER et BERRY, ROMANI, etc.

Ainsi tous les auteurs semblent d'accord pour reconnaître que la cortisone exerce une action anti-inflammatoire qui est constante, indépendante de l'espèce animale étudiée et probablement des doses utilisées, quoique, ici encore, ce facteur n'ait pas été suffisamment étudié. Il faut toutefois remarquer que cette unanimité ne concerne que le phénomène inflammatoire global, or il semble bien que sous ce terme on groupe des réactions très différentes dont la signification physio-

pathologique est variable, dont le comportement même, sous l'influence de la cortisone, est variable.

Nous tenterons donc de préciser quel est le mécanisme intime de cette action anti-inflammatoire de la cortisone, en insistant d'emblée sur le fait que, dans le cadre de ce travail, nous ne ferons qu'effleurer la question.

#### A) ACTION SUR LES PHENOMENES VASCULAIRES DE L'INFLAMMATION

RAGAN, et beaucoup d'auteurs après lui, ont été frappés par la pauvreté des granulomes inflammatoires en néo-vaisseaux chez les animaux traités par la cortisone.

Sans doute cette mauvaise vascularisation peut-elle, en partie, expliquer la difficulté de régénération d'un tissu qui ne jouit pas d'un apport nutritionnel suffisant.

Cependant la plupart des auteurs attachent plus d'importance aux modifications de la perméabilité capillaire, entraînant des troubles du métabolisme local qui réaliseraient le fondement de l'action antiphlogistique de l'A.C.T.H. et de la cortisone.

Ces hormones auraient pour effet d'augmenter la résistance capillaire. Ce fait a été mis en évidence par de nombreux auteurs, notamment par MOON et TERSHAKOVEC [210], BEST et TAYLOR [19], BEN-DITT et coll. [10], LURIE et coll. [182].

ROBSON et DUTHIE [254] pensent que cette augmentation de la résistance capillaire survient après diverses formes de stress. Elle serait due à une stimulation surrénale par l'intermédiaire de l'adrénaline ou de quelque autre mécanisme. En particulier, l'A.C.T.H. se révèle capable de la produire. Les auteurs signalent l'avoir prescrite à cet effet dans 2 cas d'hémogénie, ils vont jusqu'à suggérer d'utiliser cette modification de la résistance capillaire comme test de titrage de l'hormone.

Ayant ainsi admis que l'A.C.T.H. et la cortisone augmentent la résistance capillaire, il resterait encore à savoir comment, et pour cela il faudrait connaître les mécanismes régulateurs de la perméabilité capillaire dans l'inflammation aiguë. Depuis plus de vingt ans, MENKIN s'attache à résoudre ce double problème.

Dès 1936, MENKIN [196], étudiant les modifications de la perméabilité capillaire au cours des processus inflammatoires, découvre dans les exsudats un facteur capable d'augmenter par lui-même la perméabilité capillaire.

En 1938 [197], il isole ce facteur sous forme d'une substance nitrogénée, cristallisée, qu'il appelle « leucotaxine ». La leucotaxine

augmente la perméabilité capillaire et provoque une migration leucocytaire rapide. MENKIN a démontré que cette substance n'avait aucun point commun avec l'histamine.

En 1940 [198], il démontre que cette action de la leucotaxine sur la perméabilité capillaire est partiellement ou totalement inhibée par un extrait cortico-surrénal.

En 1951 [199], il décrit un deuxième facteur, l'exudine. Alors que la leucotaxine est un exsudat alcalin, l'exudine serait capable de prolonger son action en milieu acide. Enfin, la cortisone serait capable d'inhiber l'action de la leucotaxine, non celle de l'exudine.

Ces faits suffisent à prouver que l'action anti-inflammatoire de la cortisone n'est pas univoque, il est probable au contraire qu'elle est aussi complexe que le sont les mécanismes de l'inflammation eux-mêmes. Tant que ces derniers ne seront pas suffisamment connus, il restera hasardeux de vouloir expliquer l'action thérapeutique de la cortisone dans les maladies infectieuses par sa seule action anti-inflammatoire. A ce propos, nous rappellerons qu'une action de la cortisone sur les phénomènes de thrombo-phlébite qui marquent le début de la maladie infectieuse a été soutenue par de nombreux auteurs, dans le but de limiter l'action de la cortisone au rôle d'adjuvant des antibiotiques. Nous croyons avoir montré que cette théorie de la destruction des repaires microbiens ne rendait pas compte de tous les faits observés.

## B) ACTION SUR LA TRAME CONJONCTIVE

La diminution d'activité du tissu conjonctif sous l'influence de la cortisone a été constatée dès les premiers travaux établissant l'action anti-inflammatoire de l'hormone. RAGAN [237], TAUBENHAUS [290], CAVALLERO et SALA [38] l'ont signalée. PLOTZ et RAGAN [230] l'ont étudiée. SPAIN et MOLOMUT [281] ont précisé que la cortisone n'avait pas d'action fibrinolytique.

Un problème a été plus particulièrement étudié, c'est celui du comportement des hormones hypophyso-surréaliennes vis-à-vis des facteurs de diffusion.

SEIFTER et coll. [267] ont établi que les hyaluronidases et la D.O.C.A. sont capables d'augmenter la perméabilité de la membrane synoviale du lapin ; celle-ci, au contraire est diminuée par les extraits cortico-surrénaux et par la cortisone.

Cet effet anti-hyaluronidasique suffirait, selon SEIFTER, à expliquer l'action anti-inflammatoire de la cortisone. RAGAN et CREDITOR [65] semblent également se rallier à ce point de vue.

### C) ACTION DIRECTE SUR LES CELLULES

La thèse d'une action directe des hormones cortico-surrénales sur les fibroblastes et les cellules endothéliales a été soutenue, notamment par CASTOR et BAKER [35].

En 1951, BARBER et DELAUNAY [7] ont constaté une action inhibitrice du plasma prélevé chez des cobayes traités par la cortisone sur des cultures *in vitro* de fibroblastes et de macrophages.

Récemment, GEIGER et coll. [108] ont confirmé cette action inhibitrice de la cortisone sur le développement des fibroblastes *in vitro*. Ils ont montré également qu'elle n'agissait pas sur les épithéliums.

Enfin, quelques auteurs attachent une certaine importance à une action anti-mitotique de l'A.C.T.H. et de la cortisone. C'est ainsi que GREEN [121] injectant 1 mg d'A.C.T.H. à des souris a obtenu un ralentissement des mitoses pendant une heure. MENKIN [200], étudiant l'influence de l'A.C.T.H. et de certains stéroïdes sur l'activité cellulaire, a également mis en évidence une action anti-mitotique de l'A.C.T.H. et de la cortisone, action qui n'est pas obtenue avec la S.T.H. et la testostérone.

### D) INTERACTIONS HORMONALES ET ENZYMATIQUES

En 1951, SÉLYE [269] établit la notion d'un antagonisme entre cortisone et A.C.T.H. d'une part, et S.T.H. d'autre part vis-à-vis des processus inflammatoires.

La même année, LICHTWITZ et coll. [176] étudient l'action des stéroïdes hormonaux sur la formation des abcès à staphylocoques chez le rat. Ils établissent ainsi l'opposition entre les hormones qui exagèrent le processus inflammatoire : S.T.H., et à un moindre degré D.O.C.A., et les hormones qui l'inhibent, à savoir par puissance décroissante : cortisone, folliculine, testostérone. En conclusion de ce travail, LICHTWITZ écrit : « Après avoir pensé que nos moyens de défense étaient surtout d'ordre humoral, l'usage des hormones anti-inflammatoires, cortisone, A.C.T.H., semble indiquer qu'ils sont principalement tissulaires, et que ce que nous prenions pour la maladie n'est qu'une des modalités de la réaction de défense de l'organisme ».

J.D. ROMANI [261] a établi que l'hydrocortisone était supérieure à la cortisone quant à son action sur les phénomènes inflammatoires.

En 1954, BONFILS et LAUMONIER [23] ont étudié l'antagonisme cortisone-cocarboxylase à l'égard de l'abcès provoqué du rat. Ils ont

constaté, à leur tour, que la cortisone modifie considérablement la couche externe de l'abcès où le tissu de granulation est réduit à une mince bande pauvre en collagène, en fibroblastes et en néo-capillaires.

L'administration simultanée de cocarboxylase inhibe ces phénomènes, et cet antagonisme soulignerait les théories expliquant l'action anti-inflammatoire de la cortisone par son action métabolique, notamment au niveau de l'acide pyruvique.

Tels sont, grossièrement envisagés, les différents facteurs qui conditionnent le mécanisme de l'action antiphlogistique des glucocorticoïdes. Leur étude en est, dans la plupart des cas, à ses débuts, et rien ne permet encore de tirer des conclusions définitives, d'autant qu'il semble bien, d'après les données de l'électrophorèse, que l'on doit tenir compte de plusieurs types d'inflammation.

H. KAUFMAN [156] a entrepris une classification des états inflammatoires où il oppose les inflammations avec hyperglobulinémie  $\alpha$  et leucocytose et les inflammations avec hyperglobulinémie  $\gamma$  et leucopénie.

Le premier type répond à l'inflammation aiguë à tendance suppurative. Les  $\alpha$  globulines auraient dans ce cas une double origine :

- d'une part le foyer inflammatoire où MENKIN a isolé une  $\alpha$  globuline, le facteur L.P.F. (leucocytosis promoting factor). Les globulines  $\alpha$  seraient ensuite déversées dans le courant circulatoire et se fixeraient sur la moelle osseuse, provoquant la leucocytose ;
- d'autre part, une origine endocrine. KAUFMAN écrit : « On observe dans les phénomènes inflammatoires du type  $\alpha$  les mêmes symptômes humoraux que dans les phénomènes de stress ». La lésion inflammatoire du type  $\alpha$  pourrait être assimilée à un stress local. D'après KAUFMAN, la S.T.H. trouverait ses indications dans ces cas.

Le second type est caractérisé par l'hyperglobulinémie  $\gamma$ , la leucopénie avec monocytose, l'absence de suppuration, la fréquence de la splénomégalie et de l'hépatomégalie. C'est le cas des maladies auto-entretenues, réalisant une indication pour l'A.C.T.H. ou la cortisone qui seraient alors capables de provoquer soit la guérison, soit l'apparition de phénomènes du type  $\alpha$ .

Les deux types  $\alpha$  et  $\gamma$  peuvent se succéder chez un même sujet.

Ces données sont sans doute intéressantes sur le plan doctrinal, elles nous semblent cependant un peu trop schématiques, en particulier nous doutons du bénéfice que l'on pourrait tirer à fonder les indications de la corticothérapie sur les données de l'électrophorèse.

#### 4. ACTION SUR LA PHAGOCYTOSE

Etant donné l'importance que revêtent les phénomènes de phagocytose dans la lutte contre l'infection, il était prévisible qu'une modification de ces phénomènes sous l'influence de la cortisone serait invoquée. En effet, de nombreux auteurs se sont attaqués à ce problème qu'ils ont résolu dans les sens les plus divers.

D'une masse imposante de références, nous dégagerons les plus significatives en distinguant, pour la clarté de l'exposé, celles qui se rapportent à une action sur les phagocytes sanguins et celles qui envisagent une modification des macrophages et des cellules du système réticulo-endothélial.

##### A) ACTION SUR LES PHAGOCYTES SANGUINS

Une des premières notions mises en évidence concernant l'action de l'A.C.T.H. et de la cortisone fut celle d'une influence profonde de ces hormones sur la constitution et l'activité des organes hématopoïétiques. D'une façon constante, on observe chez les animaux soumis à un traitement hormonal prolongé une involution du système lymphatique, des modifications du système réticulo-endothélial et corrélativement des perturbations de la formule sanguine. Il existe notamment une lymphopénie absolue qui semble d'ailleurs variable dans son importance et dans son existence même suivant l'espèce animale envisagée.

Ici, nous aurons surtout en vue ce qui concerne les polynucléaires.

##### a) NOMBRE DES POLYNUCLÉAIRES

Là encore, les résultats sont légèrement différents suivant l'animal en cause. Chez l'homme, KOWALSKI, REYNOLDS et DAVID [165] ont étudié les modifications de la formule blanche après administration de cortisone *per os* ou par voie intra-musculaire. La leucocytose globale ne leur paraît pas sensiblement modifiée après cortisone orale, elle est légèrement augmentée après cortisone intra-musculaire. Dans les deux cas par contre, la neutrophilie est accrue, plus fortement et plus longtemps sous cortisone intra-musculaire. L'éosinophilie est légèrement diminuée lorsqu'on applique la cortisone *per os*.

REBUCK et coll. [240] ont également retrouvé cette augmentation des neutrophiles après A.C.T.H. Par contre, MOON et TERSHAKOVEC n'ont pas observé de modification appréciable de la leucocytose globale.

En fait, il semble que les seules modifications constantes et importantes chez l'homme portent sur la neutrophilie qui est augmentée et sur l'éosinophilie qui est diminuée surtout après A.C.T.H. (test de Thorn).

Au reste, ces modifications globales de la formule sanguine n'ont en elles-mêmes aucune signification quant à une influence éventuelle des gluco-corticoïdes sur un processus infectieux.

#### b) MOBILISATION DES POLYNUCLÉAIRES.

En contraste avec la relative discrétion des perturbations de la formule sanguine, tous les observateurs ont été frappés par la rareté des éléments polynucléés dans les foyers inflammatoires évoluant sous cortisone. Ce phénomène pourrait être expliqué par un retard dans la mobilisation des polynucleaires qui pourrait lui-même être en rapport avec l'hypovascularisation locale, que détermine la cortisone.

GLASER et BERRY [118] invoquent ce retard de la diapédèse pour expliquer l'action aggravante de la cortisone sur les infections à pneumocoque et à streptocoque qu'ils ont provoquées chez le rat.

ROBINSON [248, 252] attache également beaucoup d'importance à la diminution du pouvoir de mobilisation des polynucléaires. J.D. ROMANI [259] a étudié l'action de la cortisone et de la D.O.C.A. sur le phénomène de migration intra-tissulaire des polynucléaires éosinophiles chez le rat et chez le cobaye.

Il a ainsi établi qu'une agression aiguë détermine un afflux de polynucléaires éosinophiles d'origine sanguine dans le tissu conjonctif. L'A.C.T.H. est incapable de reproduire ce phénomène. La cortisone ne provoquerait aucune infiltration éosinophilique, au contraire elle entraînerait, à la différence de la D.O.C.A., la disparition des éosinophiles des tissus qui en contiennent normalement (thymus, ganglions lymphatiques).

Rappelons enfin qu'à la suite des expériences de GERMUTH, OTTINGER et OYAMA [113] que nous avons rapportées précédemment, ces auteurs concluent également à une action de la cortisone sur la circulation des leucocytes. Un retard de la migration leucocytaire a été mis en évidence *in vitro* par GEIGER et coll. [108].

#### c) POUVOIR PHAGOCYTAIRE DES POLYNUCLÉAIRES

MOGABGAB et THOMAS [205] n'ont pas trouvé de différence dans le pouvoir phagocytaire des leucocytes entre les animaux traités par la cortisone et les animaux témoins. GERMUTH professe la même opinion.

De ces diverses modifications de la phagocytose sanguine, aucune ne porte la marque d'une action spécifique de la cortisone. Il est probable qu'elles sont plus vraisemblablement en corrélation avec d'autres actions de la cortisone portant soit sur la perméabilité capillaire, soit sur le métabolisme des protéines, soit sur les organes hématopoïétiques.

Si même on admet cette action directe de la cortisone sur la phagocytose sanguine, on est obligé de reconnaître avec THOMAS [89] qu'elle ne saurait rendre totalement compte d'une éventuelle action pro-infectieuse de cette hormone car les polynucléaires ne jouent aucun rôle dans la défense de l'organisme vis-à-vis des mycoses, des infections à virus et à protozoaires.

## B) ACTION SUR LES MACROPHAGES ET LE SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL

C'est un des points sur lesquels les opinions sont les plus discordantes. C'est pourquoi nous avons jugé intéressant de les présenter en deux groupes opposés.

### a) DIMINUTION DE L'ACTIVITÉ DES MACROPHAGES ET DU S.R.E.

Un grand nombre d'auteurs pensent que l'A.C.T.H. et la cortisone ont le pouvoir de diminuer dans son ensemble l'activité du système histiocytaire.

SPAIN et MOLOMUT [281] tirent cette conclusion d'expériences prouvant que la cortisone est capable de retarder la phagocytose de l'encre de Chine injectée dans le péritoine.

L. THOMAS [120] pense que la cortisone agit par « blocage » du système réticulo-endothélial. À l'appui de cette théorie, il réalisa des expériences comparatives en utilisant d'une part la cortisone, d'autre part des substances permettant de bloquer le système réticulo-endothélial. Les résultats furent comparables. THOMAS pense que ces faits permettent dans une large mesure d'expliquer l'action pro-infectieuse de l'A.C.T.H. et de la cortisone.

Cette opinion a été reprise récemment par HELLER [136].

ROBINSON [248, 252] invoque à plusieurs reprises une diminution d'activité histiocytaire et notamment une diminution du pouvoir phagocytaire des macrophages pour expliquer les mauvais résultats obtenus avec des doses de cortisone de 10 mg chez le lapin. Il pense que ces effets peuvent être en relation avec l'action de cette hormone sur le métabolisme des protéines.

NICOL et SNELL [221] considèrent également que la cortisone diminue l'activité des macrophages du système réticulo-endothélial, particulièrement dans la rate, et, de cette façon, affaiblit les défenses de l'organisme contre l'infection et les néoformations.

Enfin signalons que BARBER et DELAUNAY ont mis en évidence une action inhibitrice du plasma prélevé chez des cobayes traités par la cortisone sur la croissance de fibroblastes et de macrophages *in vitro*.

#### b) ACTION STIMULANTE SUR LE SYSTÈME HISTIOCYTAIRE

A l'opposé de ce que nous venons d'envisager, certains auteurs pensent que la cortisone et l'A.C.T.H. sont capables de stimuler le pouvoir phagocytaire des macrophages. C'est l'opinion de SÉLYE [268], POLICARD [231], CARTWRIGHT [34]. LURIE [181] explique l'augmentation de la résistance à l'infection tuberculeuse des animaux traités par la cortisone par une augmentation du pouvoir phagocytaire des macrophages retenant les germes dans les poumons et empêchant leur dissémination dans l'organisme.

La discordance, l'antagonisme même de ces résultats illustrent la complexité du problème, toutefois le souvenir des travaux de ROBINSON et de VAN CAUWENBERGE nous convie, chaque fois que se manifeste un tel antagonisme, à chercher s'il ne peut être partiellement résolu par une question de doses. A ce point de vue, il est intéressant d'étudier l'évolution des idées de J. CRABBÉ qui a consacré de nombreuses recherches à l'étude de l'influence de la cortisone sur les aptitudes phagocytaires des macrophages du lapin.

En 1953 [61], il montre que la cortisone inhibe la phagocytose des germes pathogènes par les macrophages, sans qu'intervienne aucun facteur sérique. La phagocytose serait d'ailleurs encore plus nettement diminuée durant la période qui suit le traitement à la cortisone. Il fait remarquer que les doses employées se rapprochent de celles utilisées en clinique. Or il s'agit de 5 mg par kg de poids, ce qui représente 350 mg par jour chez un homme de 70 kg. On peut se demander si de telles doses seraient poursuivies impunément pendant longtemps. Dans des travaux précédents, il a établi que l'inhibition exercée était proportionnelle aux doses d'hormone. Enfin, contrairement aux résultats de BARBER et DELAUNAY, il n'a observé aucune action de la cortisone sur les macrophages *in vitro*.

L'année suivante, dans une nouvelle publication [62], il ne retrouve plus de rapport direct entre les doses de cortisone injectée et l'inhibition exercée sur la phagocytose des macrophages. Cette absence de parallélisme signifierait pour CRABBÉ que la cortisone n'est pas inhibi-

trice par elle-même mais plutôt par suppression de la fonction cortico-surrénale.

Dans un autre travail [63], il poursuit ses expériences suivant une technique rigoureuse, utilisant la cortisone aux doses de 5 mg par kg et par jour pendant trois à quinze jours, et l'A.C.T.H. à des doses de 2 mg. De cette étude ressort l'impression que l'auteur est beaucoup moins affirmatif que précédemment. Il écrit notamment : « Les macrophages des lapins traités à l'A.C.T.H. et à la cortisone phagocytent moins bien le staphylocoque doré que les macrophages d'animaux non traités, sans que la durée du traitement hormonal joue un rôle dans le degré de l'inhibition constatée. Et au cours de la phase de sevrage hormonal consécutive à un traitement d'une quinzaine de jours, les taux de phagocytose sont encore plus abaissés que pendant le traitement.

Les différences relevées entre les résultats obtenus n'acquièrent néanmoins leur signification réelle que rapprochées des fluctuations de la proportion des macrophages parmi l'ensemble des phagocytes, proportion affectée par le traitement hormonal, elle aussi.

De toute manière, il est bien établi que l'A.C.T.H. et la cortisone influencent les macrophages eux-mêmes et ne modifient nullement le pouvoir phagocyto-stimulant du sérum ».

Enfin, dans une dernière note, citée par DELAUNAY, CHEDID et HENON [74], CRABBE aurait établi qu'à la dose de 0,2 mg par kg et par jour, la cortisone exerce une stimulation manifeste de la fonction phagocytaire des macrophages chez le lapin.

## 5. INFLUENCE SUR LES ANTICORPS ET LES PHÉNOMÈNES ALLERGIQUES

Nous touchons ici au problème qui, de tous, a été le plus étudié. Il n'est guère d'auteur qui, expérimentant le comportement des processus infectieux sous cortisone, n'ait cherché à savoir s'il ne pouvait être rattaché à une action de cette hormone sur les réactions antigène-anticorps. Nous nous trouvons donc encore une fois devant une masse d'opinions souvent contradictoires, pleines de nuances et de réserves qu'il est impossible de grouper en un schéma. Nous nous contenterons donc de présenter un certain nombre de travaux, de manière à donner un panorama de la question. Toutefois, pour plus de clarté, nous séparerons les deux problèmes connexes que sont le taux des anticorps et les manifestations cliniques de l'allergie.

#### A) INFLUENCE SUR LE TAUX DE LA FORMATION DES ANTICORPS

Nombreuses sont les publications qui attribuent à la cortisone une influence inhibitrice sur la formation des anticorps.

Dès 1951, VAUGHAN, BAYLES et FAVOUR [302] établissaient que l'A.C.T.H. et la cortisone diminuent le taux des  $\alpha$  globulines et du fibrinogène. En conséquence, ces auteurs estiment que la vitesse de sédimentation est un test infidèle chez les malades traités par ces hormones.

Cette notion est confirmée par VARGUES [301] qui évoque à ce propos l'hypothèse d'un blocage du système réticulo-endothélial par la cortisone.

Mais ici encore faut-il tenir compte de l'espèce animale. E.T. BOS-SAK et coll. [26] ont établi que l'administration de cortisone au chien est suivie d'une augmentation sélective des  $\alpha_2$  globulines et d'une chute des  $\beta$  globulines. Ils ajoutent que ce phénomène est indépendant de toute modification associée des lipides et que cette modification dans la distribution des globulines n'a été observée ni chez l'homme ni chez le lapin.

Dans quelle mesure ces modifications du taux des globulines plasmatiques traduisent-elles une perturbation dans le système d'élaboration des anticorps ? Nous ne le savons pas.

GERMUTH et coll. ont été parmi les premiers à mettre en évidence une action inhibitrice de la cortisone sur la formation des anticorps. En 1950 [110], ils étudient le phénomène d'Arthus et la formation des anticorps chez le lapin soumis à un traitement par l'A.C.T.H. ou la cortisone.

Ils établissent ainsi que la cortisone et l'A.C.T.H. inhibent la sensibilisation cutanée vis-à-vis d'injections intra-dermique répétées d'albumine d'œuf. Leurs expériences montrent que cette action inhibitrice des phénomènes cutanés est liée à l'action de l'hormone sur la formation des anticorps ; cortisone et A.C.T.H. supprimeraient la formation des anticorps dans 100 % des cas pour la cortisone, dans 50 % des cas pour l'A.C.T.H. En contraste avec l'action décisive de ces produits vis-à-vis du phénomène d'Arthus, il est à noter que cortisone et A.C.T.H. n'ont aucune action lorsqu'on administre à l'animal des anticorps.

Il semble donc découler de ces expériences que les hormones ont une action inhibitrice vis-à-vis de la production des anticorps, mais aucune action vis-à-vis des réactions antigène-anticorps.

Un second travail daté de 1951 [111] confirme ces résultats. Par contre en 1952 [112], s'adressant au cobaye, ils constatent encore

une diminution des anticorps circulants, mais beaucoup moins nette que chez le lapin. La même année [113], au cours des travaux sur l'infection pneumococcique du lapin que nous avons résumés plus haut, ils vérifièrent la réponse immunitaire à une deuxième inoculation de pneumocoques. Ils n'observèrent aucune différence entre les animaux traités par la cortisone et les animaux témoins quant aux réactions d'immunité mises en jeu.

BJORNEBOE et FISCHER ont également mis en évidence cette action inhibitrice des gluco-corticoïdes sur les anticorps et ont cherché à en préciser le mécanisme en une série de travaux.

Dans une première publication en 1951 [20], ils constatent que l'administration d'A.C.T.H. entraîne une réduction de la concentration des anticorps anti-pneumococciques chez le lapin ; cet effet est obtenu, que l'hormone soit administrée au début ou au cours de l'immunisation. Les mêmes résultats sont obtenus avec la cortisone.

Les auteurs se demandent si cette diminution des anticorps circulants doit être rattachée à une destruction des anticorps, ce qui leur paraît probable étant donné la rapidité d'action, ou à une inhibition de la formation soit par blocage du système réticulo-endothélial, soit simplement par augmentation du catabolisme protidique.

Pour vérifier cette dernière hypothèse, ils entreprirent une nouvelle série d'expériences [96] qui ne permit pas de confirmer cette action catabolique de la cortisone sur les globulines étudiées.

Poursuivant ses travaux en collaboration avec VAUGHAN et PHOTOPOULOS, FISCHER arrive, en 1952 [97], à la conclusion que la cortisone inhibe la formation rapide des anticorps et que cette action s'exerce en trois stades :

- inhibition de l'assimilation de l'antigène ;
- inhibition de la réaction inflammatoire associée à l'injection d'antigène ;
- inhibition dans la synthèse des  $\gamma$  globulines.

HANAN et OVERMAN retrouvent cette action inhibitrice en étudiant chez le lapin les anticorps du virus des oreillons et de la sérum-albumine bovine [223].

Chez les lapins immunisés simultanément par la sérumalbumine bovine et les globules rouges ou le plasma de mouton, la cortisone supprime la formation d'anticorps à la sérumalbumine, mais a peu ou pas d'effet sur la production d'hémolysine ou d'agglutinines [131]. Ces résultats semblent faire intervenir une notion de spécificité de l'antigène.

En effet, cette notion sera développée dans une publication de HANAN et OYAMA en 1954 [132]. Ces auteurs en arrivent à la conclusion que l'abaissement du taux des anticorps provoqué par la cortisone s'exercerait surtout en cas d'antigène à petites molécules. Ils pensent que l'action de la cortisone ne s'exerce pas au stade de la synthèse des  $\gamma$  globulines mais plutôt qu'il s'agirait d'une action directe sur l'antigène qui, suivant sa taille, pourrait être capté par des éléments différents du tissu réticulo-endothélial, de sorte que certains antigènes seraient affectés par la cortisone alors que d'autres échapperaient à son action.

En 1952, CARRÈRE et ROUX [33] avaient tenté de préciser quelle était l'action de l'A.C.T.H. et de la cortisone sur la production des anticorps chez le lapin et chez le cobaye. Leurs résultats concluent à une action inhibitrice, mais celle-ci paraît soumise à de nombreux conditionnels. Qu'on en juge.

- Dans une première série d'expériences faites avec des germes tués de *Brucella abortus* chez le lapin, ils ont constaté que l'action de la cortisone est minime : le taux des anticorps a augmenté un peu plus vite chez les témoins que chez les animaux traités, surtout s'ils ont reçu l'hormone en même temps qu'on les immunisait.
- Dans une deuxième série d'expériences, ils ont constaté que lorsqu'on renouvelle une injection d'antigène suivie d'une dose de cortisone, le taux des anticorps monte un peu plus vite chez les témoins, mais il redescend plus vite que chez les animaux recevant de la cortisone.
- Chez le cobaye, la cortisone a exercé une action défavorable dans la production des hémolysines ; chez les animaux recevant l'hormone en même temps que l'antigène, par contre, son influence a été nulle lorsqu'on l'administrerait en fin d'immunisation. Vis-à-vis de la production des agglutinines pour les brucellas, l'action de la cortisone paraît beaucoup plus nette chez le cobaye. Il y a retard dans l'apparition des anticorps et les taux demeurent inférieurs.
- L'action de l'A.C.T.H. chez le lapin serait plus caractéristique, son influence inhibitrice apparaît dès le début des injections et persiste même après l'arrêt du traitement.

Néanmoins, les auteurs tirent une conclusion dont la subtilité est à l'image des résultats obtenus, à savoir que la cortisone et l'A.C.T.H. agissent sûrement sur les cellules génératrices des anticorps, dans des sens opposés, mais plus généralement, surtout en ce qui concerne

l'A.C.T.H., pour gêner l'élaboration des anticorps. Ils ajoutent que le mécanisme de cette action reste encore très hypothétique.

En 1954, J. CRABBE [64] a constaté que le traitement par la cortisone entraîne une nette diminution de la production des anticorps chez des lapins recevant des injections sous-cutanées répétées d'un antigène (suspension formolée de *Salmonella typhi murium*). Cet effet inhibiteur n'est que temporaire, car un mois après la fin du traitement, on ne trouve plus de différence entre les titres d'anticorps des témoins et des traités. L'auteur estime en outre que cet effet n'est pas parallèle à l'intensité du traitement hormonal, car les résultats ont été les mêmes chez les animaux recevant 2,5 mg, 5 ou 10 mg de cortisone par kg et par jour. Notons cependant qu'il s'agit de doses relativement considérables, surtout prolongées pendant dix-huit jours comme ce fut le cas dans ces expériences.

Des notions assez voisines ressortent d'un travail de KILBOURNE [159] qui, appliquant à des souris de 20 g des doses de cortisone de 1 à 5 mg pendant des durées variables, constate que la formation d'anticorps est inhibée lorsque l'hormone est administrée durant l'infection de la souris par le virus A de l'influenza. Cet effet dépendrait de la durée du traitement et non de l'importance des doses données au début de l'infection. De même, l'immunisation active obtenue par administration de virus avirulents est partiellement supprimée.

RAMON et coll. [238] ont également établi que la cortisone est capable d'inhiber, dans une certaine mesure, la formation de l'antitoxine staphylococcique après administration d'anatoxine.

Cette action inhibitrice de la cortisone sur la formation des anticorps est rapportée, avec plus ou moins de conviction, par un grand nombre d'auteurs. ROBINSON [248] l'invoque, parmi d'autres mécanismes, pour expliquer les mauvais résultats obtenus aux doses de 10 mg dans l'infection pneumococcique du lapin. PRÉVOT, BRYGOO et SILLIOC [234] constatent que la cortisone retarde l'immunisation du lapin par l'anatoxine B. DE LAVERGNE et coll. [169] montrent qu'en traitements prolongés, l'A.C.T.H. et la cortisone diminuent considérablement la production des agglutinines paratyphiques B chez le lapin. Ils font d'ailleurs remarquer, d'une part qu'il ne faut pas conclure à une action identique sur les anticorps circulants, d'autre part que les agglutinines ne participent pas aux processus d'immunité. HAVENS et SCHAFFER [134], étudiant la formation d'antitoxine diphtérique sous l'influence de l'administration d'anatoxine, n'ont obtenu avec l'A.C.T.H. et la cortisone que de très légères modifications.

Les opinions de KASS sur le problème des anticorps semblent également assez variables. En 1954 [153], en collaboration avec FINLAND, il ne pense pas que l'action pro-infectieuse de la cortisone et de ses dérivés puisse être expliquée par une action sur la production des anticorps. Par contre, en 1955, en collaboration avec LURIE [154], il voit dans la seule hydrocortisone une hormone pro-infectieuse, dès lors il constate qu'elle provoque un effondrement du taux des anticorps. Mais il s'agit là de la théorie générale de LURIE que nous envisagerons plus loin.

A côté de ces résultats positifs, plus ou moins convaincants, un certain nombre d'auteurs dénie à la cortisone et à l'A.C.T.H. toute action sur la formation des anticorps.

En 1950, étudiant ces deux hormones chez l'homme, MIRICK [203] n'a constaté aucune modification du taux des anticorps chez des sujets recevant des polysaccharides du pneumocoque. Par contre, étudiant le phénomène chez la souris [204], il trouve une très légère augmentation. A propos de cette contradiction, il invoque la différence d'espèces que nous avons déjà mentionnées et déclare que « le rat ressemble plus à l'homme que le lapin ».

MOGABGAB et THOMAS [205] n'ont noté aucune modification des anti-streptolysines O chez les lapins soumis à la cortisone à qui ils injectent une culture de streptocoques.

De même ABERNATHY et SPINK [1], dans leurs travaux consacrés à l'influence de la cortisone et de l'A.C.T.H. sur les brucelloses expérimentales, n'ont mis en évidence aucune modification des agglutinines.

LARSON et TOMLINSON [168] n'ont observé aucune espèce d'action de la cortisone vis-à-vis de la production des anticorps anti-pneumococciques chez des malades recevant des doses importantes de cortisone pendant une période de temps prolongée.

MASSEL et coll. [194], expérimentant l'action de l'A.C.T.H. chez des enfants atteints de scarlatine, n'ont apprécié aucune action sur les antistreptolysines O ni sur les  $\gamma$  globulines. Dans la discussion de ce rapport, FISCHER exprime la conviction que l'A.C.T.H. et la cortisone ne modifient en rien l'apparition des anticorps dans les affections pneumococciques expérimentales. En conclusion de cette discussion, HAVENS rapporte les résultats des recherches qu'il a faites dans la diphtérie [134] en étudiant l'apparition des anticorps chez les sujets recevant de l'anatoxine diphtérique, certains recevant en outre de l'A.C.T.H. à des doses et pendant des durées différentes. Dans ces conditions, il n'a observé aucune modification qualitative ou quantitative des anticorps diphtériques.

S'il est un grand nombre d'auteurs qui attribuent à la cortisone une action inhibitrice sur la formation des anticorps, il en est presque autant qui ne lui reconnaissent aucune action, il en est très peu par contre qui parlent d'une augmentation du taux des anticorps nous l'influence des corticostéroïdes. Dans cet ordre d'idées, nous n'avons trouvé que les travaux d'HALPERN, encore concernent-ils un phénomène immunologique bien particulier, n'intéressant pas les anticorps microbiens et que nous ne citons ici que par analogie avec les autres travaux envisagés.

HALPERN et coll. [128] ont, en effet, étudié l'influence de la cortisone sur la recharge en anticorps après l'injection déchainante chez le lapin sensibilisé à l'ovalbumine cristallisée. Ils ont établi que la cortisone provoque une remontée du taux des anticorps qui s'effectue suivant un rythme bien plus rapide que chez les animaux témoins. Ils émettent l'hypothèse que l'origine des anticorps de recharge est différente de celle des anticorps de sensibilisation ; les anticorps de recharge seraient des anticorps de réserve dont la mise en liberté serait accélérée sous l'effet de la cortisone.

Dans un autre travail [129], ils reprennent ces notions, précisant, cette fois-ci, que l'influence de la cortisone se développe en deux phases :

- dans les deux ou trois premiers jours, le taux des anticorps est supérieur chez les animaux soumis au traitement hormonal ;
- du troisième au sixième jour, par contre, il est plus faible.

Ils concluent que, vraisemblablement, l'accroissement du taux d'anticorps de la première phase correspond à une libération d'anticorps de stockage ; sa diminution pendant la deuxième phase serait due à un effet inhibiteur de la cortisone sur la néoformation des anticorps par le système réticulo-endothélial.

Que conclure de tous ces faits ? A la simple lecture des résultats, on est frappé par le fait que toutes les opinions possibles à priori, ont été soutenues, non seulement par des expérimentateurs différents, mais parfois successivement par le même. En fait, il ne saurait être question actuellement de clore ce dossier ; aucun problème n'est résolu en ce qui concerne l'action des corticoïdes sur la formation des anticorps. Trop de facteurs ont, ici encore, été négligés pour que l'on puisse tenir pour réelle une action inhibitrice de la cortisone qui ne groupe d'ailleurs qu'une faible majorité.

Si l'on compare les résultats du laboratoire à ceux de la clinique, la confusion ne fait que s'accroître. En effet, au contraire de ce que nous venons de voir, en clinique très rares sont les auteurs qui ont constaté une action inhibitrice de la cortisone sur la formation des

anticorps. Cette opinion n'a guère été soutenue que par ANTOPOL [5], DURAND et RENOUX dans la typhoïde [84], MAGILL dans les brucelloses [185]. Dans les streptococcies, HAHN [125] a constaté d'abord une diminution puis une augmentation. En contraste, très nombreux sont les cliniciens qui n'ont pu assister à aucune modification du taux des anticorps dans les maladies microbiennes soumises à l'A.C.T.H. ou à la cortisone. Citons seulement : dans la typhoïde, ROCHE [256], DANA [66], GAMBARDILLA et MOLESE [106], HEILMEYER [135], BENHAMOU [11] et BONTHOUX [24]; dans les pneumococcies, FINLAND [93, 94]; dans les brucelloses, SPINK et HALL [284], DURAND et RENOUX [85].

Alors même qu'on admettrait la réalité d'une action quelconque des corticoïdes sur l'élaboration des anticorps, il resterait à savoir si cette action suffit à expliquer l'influence de ces hormones sur les processus microbiens. Telle n'est pas l'opinion de THOMAS [89] qui pense que leur effet est souvent si rapide qu'il est impossible de l'attribuer à une action sur la genèse des anticorps. KASS, LUNDGREN et FINLAND [153] d'une part, WHITE et MARSHALL [308] d'autre part, se rangent à cet avis.

## B) INFLUENCE SUR LES PHENOMENES ALLERGIQUES

Nous envisagerons maintenant un problème connexe, celui de l'action de l'A.C.T.H. et de la cortisone sur les phénomènes allergiques. Encore faut-il remarquer que ces manifestations de l'allergie font très souvent intervenir des facteurs dépassant le cadre des réactions immunologiques, notamment des phénomènes inflammatoires sur lesquels les corticoïdes exercent un effet indiscutable.

### a) MALADIE DU SÉRUM

Il est possible de créer des lésions cardiaques inflammatoires, des lésions de péricardite noueuse et de glomérulonéphrite par injections intra-veineuses répétées de sérum de cheval.

BERHTRONG, RICH et BENNETT [16, 246, 12] ont montré que l'administration d'A.C.T.H. ou de cortisone protège le lapin contre l'apparition de ces lésions, dans un large pourcentage des cas.

### b) RÉACTIONS TUBERCULINIQUES

On admet depuis les publications de STOERK [285], S. HARRIS et T.N. HARRIS [133] que la cortisone est capable d'inhiber l'installation de l'allergie cutanée tuberculinique. LONG et FAVOUR [177] ont constaté la même action, quoique d'une façon non constante, variable

suivant l'allergie initiale du sujet, la dose d'hormone et la durée du traitement.

LICHTWITZ [176] établit d'ailleurs que cette suppression des réactions tuberculiniques est essentiellement en rapport avec l'action anti-inflammatoire de la cortisone ; elles seraient d'une façon générale soumises aux mêmes influences hormonales que les phénomènes inflammatoires : exagérées par la D.O.C.A., atténuées par la testostérone, réduites par la folliculine, éteintes par la cortisone.

BRYGOO [31] pense également qu'il s'agit essentiellement d'une action anti-inflammatoire de la cortisone. Il souligne d'ailleurs que « la nécrose et les réactions cellulaires de la peau dues à la tuberculine demeurent analogues, en dépit du traitement hormonal, ce qui laisse supposer que le mécanisme intime de l'allergie cutanée n'est pas sensiblement modifié ».

#### c) PHÉNOMÈNE D'ARTHUS

Dans une série de travaux, GERMUTH et coll. ont montré que l'A.C.T.H. et la cortisone étaient capables d'inhiber les réactions de sensibilisation cutanée qui constituent le phénomène d'Arthus.

Dans une première publication [110], GERMUTH montre que la cortisone et l'A.C.T.H. inhibent la sensibilisation cutanée du lapin vis-à-vis des injections intra-dermiques répétées d'albumine d'œuf. L'inhibition obtenue est complète avec la cortisone, relative avec l'A.C.T.H. En contraste avec cette action décisive sur le phénomène d'Arthus, GERMUTH fait remarquer que l'A.C.T.H. et la cortisone n'ont aucune action lorsqu'on administre à l'animal des anticorps.

Dans un second travail [111], GERMUTH a confirmé ces premiers résultats.

Enfin, reprenant ses expériences sur le cobaye [112], il a montré encore une fois que la cortisone administrée durant la période de sensibilisation active diminue le phénomène d'Arthus. Ces résultats, toutefois, sont moins nets chez le cobaye que chez le lapin.

LONG et FAVOUR ont constaté des résultats semblables [177].

D'après STOERK, les modifications du phénomène d'Arthus sous l'influence de la cortisone ne sont pas appréciables [285].

Pour S. HARRIS et T.N. HARRIS [133], la cortisone n'a aucune action sur le phénomène d'Arthus.

#### d) RÉACTION DE SHWARTZMAN

D'après SOFFER, SHWARTZMAN, SCHNEIERSON et GABRILOVE [277], l'A.C.T.H. n'influence pas le phénomène de Shwartzman si elle est

administrée avant l'injection préparante. Par contre, appliquée avant l'injection déchaînante, et à dose suffisante (12,5 mg), elle supprime complètement la réaction chez le lapin.

Dans une autre étude, SHWARTZMAN et coll. [270] ont montré que la cortisone et le salicylate de soude étaient doués de la même action.

Par contre, THOMAS [120, 294] a, à deux reprises, mis en évidence une action aggravante de la cortisone sur la réaction de Schwartzman. Ce fait entre dans le cadre de sa théorie du blocage du système réticulo-endothélial par la cortisone.

#### e) RÉACTION DE PRAUSNITZ-KUSTNER

STOLLERMAN, RUBIN et PLOTZ [286] ont montré que la cortisone n'a pas d'action sur la réaction de Prausnitz-Kustner.

Cette notion est confirmée par MAURIC, DELBARRE et HOLTZER [193].

#### f) CHOC ANAPHYLACTIQUE

NELSON, FOX et FREEMAN [218] ont constaté que l'administration de cortisone dix-huit heures avant l'injection intra-veineuse de l'antigène (sérum de cheval) prévient la mort de la souris par choc anaphylactique. La cortisone a été utilisée à des doses allant de 0,75 à 3 mg.

Par contre, GERMUTH [112], DWORETZKY, CODE et HIGGINS [88], LÉGER, LEITH et ROSE [171], ainsi que S. HARRIS et T.N. HARRIS [133] n'ont obtenu aucune action avec l'A.C.T.H. ni avec la cortisone.

Il est un facteur étroitement lié aux phénomènes que nous venons d'envisager, c'est celui de la toxicité histaminique. Certains auteurs ont étudié le comportement des réactions histaminiques sous l'influence de la cortisone.

LONG et FAVOUR [177] n'ont observé aucune modification.

En 1952, HALPERN, BÉNACERRAT et BRIOT [129] ont étudié ces phénomènes chez la souris. Ils signalent d'abord que cet animal est relativement insensible à l'histamine, mais la surrénalectomie le rend beaucoup plus sensible. Or la cortisone chez l'animal surrénalectomisé lui permet de supporter 5 doses mortelles. Le même effet est obtenu par l'adrénaline et il existe une potentialisation des deux produits permettant de supporter 50 à 100 doses mortelles. Les auteurs pensent que l'action de ces hormones réside en une protection contre l'action angiotoxique de l'histamine sur les petits vaisseaux. Toutefois, l'adré-

naline et la cortisone ne modifient pas la toxicité de l'histamine chez les animaux normaux.

Telle n'est pas l'opinion de KIND [160] qui, en 1954, a montré que la cortisone s'oppose à la chute thermique observée au cours du choc histaminique expérimental. Cet effet s'observe sur des souris intactes ; il s'observe également chez les souris sensibilisées au choc histaminique par un vaccin de *Hemophilus pertussis*.

Au terme de ce chapitre, il serait présomptueux, devant le caractère hétérogène des résultats, de tenter une synthèse. On doit reconnaître que, derrière les phénomènes cliniquement simples que nous venons d'envisager, interviennent des mécanismes multiples dont la complexité échappe encore à l'analyse du biologiste. Dès lors, nous croyons que la prudence consiste à admettre que si la cortisone obtient ses meilleurs résultats en clinique humaine, dans les affections dites allergiques ou hyperergiques, cela ne signifie pas qu'elle intervienne directement sur les mécanismes de l'allergie ; il peut s'agir uniquement de son action anti-inflammatoire.

En ce qui nous concerne, on peut sans doute tenter d'expliquer l'action anti-infectieuse de la cortisone par l'hypothèse d'une action anti-allergique, mais il faut alors admettre que cette hypothèse n'a, jusqu'à ce jour, reçu aucune confirmation valable.

## 6. ACTION ANTITHERMIQUE DE LA CORTISONE

L'action de la cortisone sur la fièvre est, parmi toutes les actions de cette hormone, la plus communément observée tant dans les infections expérimentales que dans les maladies infectieuses humaines.

RECANT, OTT et FISCHER [241] ont mis en évidence cette action antipyrétique de la cortisone chez des lapins recevant un vaccin anti-pneumococcique ou des pyrogènes. Les auteurs déclarent ignorer le mécanisme de cette action.

GERMUTH, OTTINGER et OYAMA [113] ont également mis en évidence une action antipyrétique de la cortisone sur la réaction fébrile provoquée chez l'animal par le vaccin antityphique.

Cette action n'est d'ailleurs pas constante et elle paraît soumise aux mêmes facteurs que les autres actions de la cortisone.

C'est ainsi que BENNETT et BEESON [13] font remarquer que la réponse fébrile à une seule injection d'endotoxine peut être diminuée, augmentée ou inchangée suivant la dose de pyrogène employée, la dose

de cortisone ou d'A.C.T.H. administrée et le moment où est administrée cette hormone.

DUFFY et MORGAN [83], dans un travail déjà cité, obtenaient des résultats comparables et arrivaient à la notion d'un dosage optimum de la cortisone.

J. SCHNEIDER [266] n'a observé aucune action de la cortisone sur les accès fébriles chez 2 malades impaludés.

TERRASSE et coll. [292] ont utilisé la cortisone dans des états fébriles inexpliqués avec des résultats constants. Ils font très justement remarquer que l'action antipyrétique de la cortisone ne peut, à elle seule, expliquer les résultats obtenus. D'ailleurs dans les cas où la fièvre est apparue comme le premier symptôme d'une hémopathie ou d'une néoplasie, l'action de la cortisone sur la fièvre fut toujours transitoire.

Enfin BENHAMOU [11] a insisté sur le fait que les résultats très favorables obtenus avec la cortisone dans les fièvres typhoïdes ne peuvent être expliqués par son action antipyrétique ; en effet, il a essayé, sans succès, de la remplacer par la phénylbutazone ou l'aspirine qui ont eu raison de l'hyperthermie, sans plus.

En somme, l'action antipyrétique de la cortisone est inconstante et il apparaît, comme il était prévisible, qu'elle n'explique rien ; il ne s'agit pas d'un antithermique banal, il semble évident au contraire que si, dans certains cas, la cortisone fait tomber la fièvre, c'est parce qu'elle agit sur la cause de cette fièvre.

## 7. INFLUENCE SUR LES TOXINES MICROBIENNES

DELAUNAY et CHEDID [74] font justement remarquer que les infections expérimentales, telles qu'elles sont réalisées habituellement, constituent une méthode grossière qui ne permet pas, en particulier, d'étudier les moyens de « résistance naturelle » de l'organisme. Or, nous avons vu que l'action des corticoïdes, quelle que soit sa résultante, s'exerce par une modification de cette résistance naturelle. Dans ces conditions, il est probable que l'on cernerait le problème d'une façon plus efficace en administrant des toxines purifiées.

Cette étude a été entreprise par de nombreux auteurs et, pour une fois, les résultats sont dans l'ensemble très cohérents.

Il importe de distinguer d'une façon radicale les exotoxines et les endotoxines.

## A) INFLUENCE SUR LES EXOTOXINES

La plupart des travaux portent sur la toxine diphtérique.

En 1951, MURRAY et BRANHAM [216] ont étudié l'effet de l'A.C.T.H. et de la cortisone sur les lésions et l'évolutivité de l'intoxication diphtérique chez le cobaye. L'A.C.T.H. a été administré à des doses de 0,17 mg, la cortisone à des doses allant de 0,34 à 1,54 mg. Ils n'ont observé aucune action, ni sur l'évolutivité, ni sur les lésions des surrénales.

En 1953, ROSENBAUM et OBRINSKY [263] ont repris cette question. Ils ont constaté que la cortisone n'empêche pas la mort, n'influe pas sur le temps de survie, ne modifie pas les hémorragies surrénaliennes provoquées par la toxine diphtérique. Elle n'a aucune action sur la réaction de Schick, ne modifie en rien l'action protectrice de l'antitoxine chez les animaux, n'a aucun effet de neutralisation sur la toxine diphtérique *in vitro*.

La même année, PARKER, SNYDER et MERIDETH [225] ont étudié non seulement la toxine diphtérique, mais aussi les toxines tétanique et botulique. La cortisone n'a montré aucune espèce d'activité vis-à-vis de ces trois toxines qui ont été expérimentées à la fois chez la souris et le cobaye.

Déjà en 1951, SPECTOR et MERCER [283] avaient montré que l'A.C.T.H. n'a pas d'effet thérapeutique chez la souris inoculée par la toxine tétanique purifiée. L'A.C.T.H. était administrée à la dose de 2 mg par jour, le traitement était appliqué soit une heure avant l'infection, soit vingt-quatre heures après.

BOYER et CHEDID [29] ont également vérifié cette absence d'action de la cortisone sur les exotoxines diphtérique, tétanique, dysentérique (*Shigella dysenteriae*).

MURRAY et BRANHAM [216] n'ont, à leur tour, constaté aucune action sur l'infection à Shiga.

## B) INFLUENCE SUR LES ENDOTOXINES

Tous les auteurs qui ont étudié la question sont d'accord pour admettre que la cortisone n'agit absolument pas, expérimentalement, sur les intoxications à exotoxines. La même unanimité se retrouve à peu près, en ce qui concerne certaines endotoxines, mais dans le sens d'une action constante de la cortisone. Il est d'ailleurs probable qu'une telle dissociation suivant les deux types de toxines est riche de significations qui, pour la plupart, restent à élucider.

Envisageons d'abord les très rares résultats discordants. MURRAY et BRANHAM [216] n'ont observé aucune action de la cortisone aux doses de 5 mg par jour sur l'intoxication méningococcique. Ils signalent toutefois de légères modifications des lésions des surrénales.

JACKSON et SMADEL [145] ont étudié l'effet de l'A.C.T.H. et de la cortisone chez la souris intoxiquée avec la toxine de *Salmonella typhosa*. Ils n'ont observé aucune augmentation de la résistance.

Ces résultats sont critiqués par DUFFY et MORGAN [83]. Ces auteurs ont étudié l'action antipyrétique de l'A.C.T.H. et de la cortisone chez des lapins recevant une injection intra-veineuse d'endotoxine de *Shigella dysenteriae*. Dans ces conditions, ils ont constaté que la réaction fébrile est atténuée chez les animaux recevant de fortes doses d'hormones, accrue chez les animaux qui ont reçu des doses faibles. Ils arrivent ainsi à la notion d'un dosage optimum, pour lequel A.C.T.H. et cortisone n'auraient aucune action sur la fièvre. Ils pensent que les résultats négatifs obtenus par JACKSON et SMADEL peuvent s'expliquer par une question de doses.

Les opinions de THOMAS concernant l'action de l'A.C.T.H. et de la cortisone sur les endotoxines sont sujettes à de nombreuses variations dans le temps.

En 1950, en collaboration avec MOGABGAB [293], il établit que les lésions cutanées provoquées par la toxine méningococcique sont fortement atténuées par l'A.C.T.H. et la cortisone lorsqu'elles sont administrées avant l'injection de l'endotoxine.

En 1951, dans un travail que nous avons déjà analysé [295], il montre que chez les animaux traités par la cortisone puis recevant une seule injection intra-veineuse de toxine méningococcique, on observe une nécrose bilatérale des reins. Cette lésion ne s'observe pas chez les animaux qui reçoivent isolément la cortisone ou la toxine. THOMAS et GOOD rapprochent ce phénomène de la réaction de Shwartzman.

En 1952 [120], il suggère que la cortisone pourrait agir à la façon des substances qui bloquent le système réticulo-endothélial qui aurait lui-même un rôle important dans la lutte contre l'infection et la toxoinfection.

Par contre en 1954, avec SMITH [296], il établit la notion d'une action protectrice de la cortisone lorsqu'elle est administrée avant l'endotoxine. Dans cette dernière publication, il rejoint ainsi son opinion première.

LEWIS et PAGE [174] ont trouvé une augmentation de la résistance du rat cortisoné à la toxine typhique.

En 1951, DELAUNAY et LEBRUN [70] ont vérifié ce phénomène. Employant la cortisone ou l'A.C.T.H. aux doses de 1 mg par jour chez des souris de 20 g et appliquant l'hormone quelques heures avant la toxine, ils ont établi que la cortisone et l'A.C.T.H. sont capables de protéger des souris normales contre l'intoxication typhique. Leur action est faible mais indiscutable. Cet effet protecteur devient très net chez l'animal surrénalectomisé, en ce qui concerne la cortisone, car l'A.C.T.H., comme on pouvait s'y attendre, n'a ici aucune action.

En 1954, GELLER, MERRILL et JAWETZ [109] ont, à leur tour, mis en évidence une action protectrice de la cortisone contre les intoxications à endotoxines chez la souris, lorsqu'elle est administrée avant ou simultanément à l'endotoxine ; administrée après, elle perd toute action protectrice.

Il semble donc que la grande majorité des expérimentateurs admettent la réalité d'une action anti-endotoxique de la cortisone. Toutefois, c'est indiscutablement à CHEDID et BOYER que l'on doit les travaux les plus approfondis sur cette question. Depuis 1951, en une série de publications, ces auteurs se sont attachés à préciser l'existence, les modalités et le mécanisme de cette action anti-endotoxique de la cortisone.

Ils ont d'abord constaté en 1951 [40] une action protectrice de la cortisone vis-à-vis de l'infection expérimentale de la souris par *Salmonella typhi* et émis l'hypothèse que cette action était liée à un effet antitoxique de l'hormone vis-à-vis de l'antigène glucidolipidique.

Dans une seconde publication de 1951 [28], ils confirment ces résultats, précisant qu'il s'agit d'une action élective car la cortisone n'agit pas sur la toxine diphtérique. Sur *Salmonella typhi*, ils obtiennent une action protectrice moins forte qu'avec le chloramphénicol, par contre lorsqu'ils utilisent les antigènes (O et Bi), l'action protectrice de la cortisone est supérieure à celle du chloramphénicol. Cette action est obtenue avec des doses minima de 2 mg, administrées en une fois, une heure avant l'injection de la toxine ; elle n'est pas modifiée par des doses de 4 mg.

En 1952, CHEDID et BOYER précisent que la cortisone protège aussi bien l'animal surrénalectomisé que l'animal intact, vis-à-vis des toxines de *Salmonella typhi* et *Salmonella enteritidis*. Ils rappellent, à ce propos, que la souris surrénalectomisée est 100 fois plus sensible que la souris intacte à l'action de ces toxines. Dans un second temps, ils précisent que l'action de la cortisone chez l'animal intact est variable suivant la date d'administration. Ils concluent de la manière suivante : « L'administration d'une seule dose de 2 mg de cortisone exalte la résistance de la souris contre une dose mortelle d'endotoxine de *Salmonella* injectée une heure plus tard. Au contraire, lorsque cette

hormone est injectée quelques jours auparavant, les animaux qui reçoivent de l'endotoxine sont devenus plus sensibles et succombent à des doses qui ne sont pas mortelles pour les témoins ».

La même année, dans un travail déjà cité [42], CHEDID et BOYER ont étudié l'action de la cortisone dans le collapsus chloromycétinique chez le rat surrénalectomisé. Le but de l'expérience était de vérifier si le déterminisme de ce collapsus ne pouvait être rapporté à l'état fonctionnel de la glande surrénale. Ils ont établi successivement les faits suivants :

- il n'est pas possible de provoquer la mort d'animaux normaux ou infectés en leur administrant du chloramphénicol même à très fortes doses ;
- au contraire, administré au rat infecté et surrénalectomisé, cet antibiotique provoque la mort en quelques heures, précédée des signes caractéristiques de l'intoxication typhique ;
- cet accident semble contre lié à l'état fonctionnel de la surrénale et on l'évite, expérimentalement, en associant la cortisone à l'antibiotique. Injectée en une seule fois, cette hormone exerce son action protectrice (à la dose de 2 mg) et ne présente pas de dangers ; au contraire, à doses répétées, elle diminuerait la résistance de l'organisme.

Cette dernière assertion ne semble d'ailleurs pas évidente, à la lecture des courbes de survie, elle n'a jamais été vérifiée en clinique.

Toutefois, elle semble confirmée dans un autre travail [43] où CHEDID et BOYER démontrent également une action synergique de la D.O.C.A. qui, associée à la cortisone, permet de protéger l'animal contre l'endotoxine tout en diminuant de 10 à 20 fois la quantité de cortisone. Ces doses synergiques répétées ne dépriment pas la résistance de la souris comme le ferait l'administration de cortisone seule.

Dans une nouvelle publication [29], les auteurs étendent leurs recherches à un certain nombre de germes et de toxines. Ils concluent ainsi : «... la cortisone exerce une action protectrice chez les souris inoculées avec des antigènes glucido-lipidiques ou avec des germes possédant cet antigène, tels que *Salmonella typhi*, *Neisseria meningitidis*. Par contre, elle ne protège pas les souris infectées avec *Escherichia coli* et *Shigella dysenteriae*. bien que ces germes possèdent aussi un antigène glucido-lipidique, ou avec *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* qui n'en possèdent pas ».

Ayant ainsi établi la réalité d'une action anti-endotoxique de la cortisone, CHEDID et BOYER ont cherché à en préciser le méca-

nisme [44]. A priori, deux hypothèses étaient possibles : la cortisone peut agir soit en détruisant l'antigène, soit en augmentant la résistance de l'hôte à cette toxine. Il fallait donc trouver une technique d'expérience qui permette de dissocier ces deux éléments et de les analyser séparément. Pour obtenir ce résultat, CHEDID et BOYER se sont adressés à la parabiose.

Des expériences préliminaires avaient montré que l'antigène glucido-lipidique passe d'un animal à l'autre, « dans des conditions constantes de temps et de doses ».

Au contraire, les hormones stéroïdes ne passent pas d'un animal à l'autre.

Les expériences ont été pratiquées, notamment sur des souris de 22 g, mises en parabiose. L'antigène glucido-lipidique de *Salmonella enteritidis* est injecté par voie intra-péritonéale. La cortisone est administrée à la dose de 5 mg. Diverses combinaisons sont réalisées : un premier lot sert de témoin ; dans un deuxième lot, le parabionte de droite reçoit l'antigène et le parabionte de gauche la cortisone. Dans un troisième lot, le parabionte de droite reçoit à la fois l'antigène et la cortisone.

Or, dans presque toutes ces expériences, le parabionte qui a reçu la cortisone survit à l'autre. Ces faits tendent à prouver que la cortisone protège l'animal auquel elle est administrée, mais cette protection n'est pas transmise à son partenaire. On peut donc admettre que la toxine ne perd pas sa virulence au contact de la cortisone, celle-ci agit donc non par modification des propriétés léthales de l'antigène mais par exaltation de la résistance de l'hôte.

Ces résultats se trouvent encore confirmés par des expériences de parabiose avec 3 animaux, les deux latéraux recevant l'antigène et la cortisone, l'animal central servant de témoin. Dans 4 cas sur 6, celui-ci est mort le premier.

Ces expériences ne sont pas à l'abri de critiques, notamment du fait que la mort d'un parabionte entraîne la mort de l'autre dans les vingt-quatre à quarante-huit heures qui suivent. Néanmoins, compte tenu de ces facteurs, les résultats peuvent être considérés comme significatifs.

Poursuivant leurs recherches, CHEDID et BOYER [45] envisagent ensuite les facteurs glandulaires intervenant dans le mécanisme de cette action antitoxique de la cortisone. Leurs résultats peuvent se résumer ainsi :

- L'action anti-toxique semble bien dévolue aux gluco-corticoïdes. La destruction de la médullo-surrénale seule n'augmente pas la sensibilité à l'endotoxine, et l'adrénaline ne paraît jouer qu'un rôle indirect.

- L'acétate de désoxycorticostérone, sans action quand il est injecté seul, agit en synergie avec la cortisone. Cette association a l'avantage de permettre l'utilisation prolongée de la cortisone, en évitant de diminuer la résistance de l'organisme à l'infection.
- La cortisone protège l'animal sans détruire l'antigène glucido-lipidique, l'action hormonale doit se faire localement chez l'hôte dont elle augmente la résistance. Elle ne semble pas s'exercer par l'intermédiaire du thymus, de la rate, ni du foie.

Dans un autre travail [46], les auteurs notent que les effets habituels de la cortisone sur la sensibilité aux infections, l'atrophie surrénale et le taux du glycogène hépatique, disparaissent chez la femelle gestante du rat. Ils ne peuvent expliquer ce phénomène.

Depuis leurs premiers travaux, CHEDID et BOYER ont toujours été frappés par le fait que si la cortisone, administrée à dose unique, exerce une action protectrice sur l'animal, par contre, à doses répétées, elle augmente sa sensibilité aux infections microbiennes. A ce propos, ils écrivent en 1954 [47] :

« Tout apport exogène continu de cortisone produit un effet défavorable ; aussi faut-il présumer que la cortico-surrénale remplit sa fonction en se déchargeant brutalement, plutôt que par une sécrétion soutenue. »

Bien qu'il soit séduisant d'attribuer cet effet nocif à l'action diabétogène du composé E, des essais préliminaires faits avec l'insuline se sont révélés inefficaces. Il faut ajouter que dans nos expériences les animaux infectés et traités avec la cortisone avaient une augmentation marquée du glycogène hépatique, mais que cette augmentation ne s'accompagnait pas d'hyperglycémie.

Le mécanisme de l'action antitoxique de cette hormone demeure obscur. »

Il faut, en effet, reconnaître que de nombreux points demeurent sans explication. On comprend mal, en particulier, pourquoi, comme l'a signalé L. CHEDID [48], l'action protectrice de la cortisone disparaît chez la souris au cours de la vaccination anticoquelucheuse. Le même phénomène s'observe avec la chlorpromazine. L'étude comparative du pouvoir antitoxique de ces deux produits a d'ailleurs été entreprise par CHEDID et BOYER [49]. De ce travail qui sort de notre sujet, nous retiendrons simplement que le mécanisme d'action des deux substances semble très différent ; nous retiendrons également que CHEDID et BOYER ont confirmé l'absence d'action anti-endotoxique de la cortisone chez le cobaye, ce qui avait déjà été constaté par REILLY et coll. [245].

En 1955, dans une nouvelle publication [50], CHEDID et BOYER établissent la notion d'une exaltation de la résistance antitoxique par des injections préalables d'endotoxines chez la souris surrénalectomisée. Leurs conclusions peuvent être schématisées de la façon suivante :

- 1° Il est possible d'augmenter la tolérance aux endotoxines par des injections préalables d'endotoxines à des doses relativement faibles. Ce phénomène est non spécifique car les antigènes sont extraits de germes différents (*S. enteritidis* et *S. typhi*) et l'intervalle entre les deux injections est très court.
- 2° Ce phénomène n'est pas lié à l'existence d'une sécrétion cortico-surrénale, car il s'observe chez l'animal surrénalectomisé. CHEDID et BOYER écrivent à ce propos : « Cependant, bien que la résistance aux endotoxines soit intimement liée à la cortico-surrénale, son augmentation ne peut résulter d'un hypercorticisme endogène, puisqu'elle peut s'observer chez l'animal surrénalectomisé ».
- 3° Toutefois, il est nécessaire, pour obtenir cet effet, d'administrer en même temps que la première injection d'endotoxine, 1 mg de cortisone. En effet, il est impossible d'accroître la résistance de l'animal surrénalectomisé par des injections préalables d'endotoxine administrée sans cortisone ; de même, l'hormone administrée seule est inactive.

De tels faits semblent difficiles à expliquer dans le cadre de nos connaissances actuelles. Il est probable, en particulier, que certaines notions d'immunologie demanderaient à être réenvisagées à la suite de ces travaux.

Dans une publication toute récente [51], CHEDID et BOYER vont encore plus loin et présentent des hypothèses qui remettent en question presque toutes les notions classiques concernant l'immunité.

Reprenant les expériences précédentes de CHEDID sur la disparition de l'action anti-endotoxique de la cortisone au cours de la vaccination anti-coquelucheuse, ils établissent successivement :

- 1° Que l'immunisation par *Hemophilus pertussis* augmente la sensibilité du rat et de la souris à l'histamine et aux endotoxines et que, au cours de ces vaccinations, l'action glycogénique de la cortisone est diminuée, alors que son action anti-endotoxique est supprimée.
- 2° Que ces effets ne s'observent pas si l'on injecte un nombre moins élevé de germes en phase I ou si l'on injecte 60 milliards de germes en phase IV qui n'ont pas le pouvoir de vacciner l'animal.

- 3° La disparition de l'action anti-endotoxique de la cortisone ne se produit cependant pas après des injections répétées d'antigène bactérien à faible dose, ou même après immunisation passive par sérum anti-coquelucheux, bien que dans les deux cas le pouvoir agglutinant du sérum soit très élevé. Cette inactivation hormonale n'est donc pas liée à la présence des anticorps dans le sang.
- 4° Bien que perdant ses effets glycogénique et anti-toxique, la cortisone conserve son pouvoir antihistaminique.

Les auteurs rappellent que la cortisone, tout en étant anti-infectieuse en injection unique, perd de son efficacité chez un animal qui a reçu des doses répétées de cette même hormone ; bien que l'animal ainsi traité devienne plus sensible aux endotoxines, il demeure différent du surrénalectomisé qui, lui, réagit à la cortisone.

Des faits de cet ordre ont amené les auteurs à formuler l'hypothèse selon laquelle les corticoïdes n'agiraient pas directement mais par l'intermédiaire d'un relais périphérique, véritable « réservoir antitoxique » qui serait en quelque sorte épuisé par un traitement prolongé.

D'autre part, puisque l'action de l'hormone ne peut s'exercer chez l'animal vacciné ni chez l'animal qui a subi un traitement prolongé à la cortisone, on peut se demander si les substances servant à l'élaboration des anticorps anti-coquelucheux ne servent pas aussi à l'action détoxicante de l'hormone. En d'autres termes, existe-t-il un substrat commun à l'immunité acquise et à l'immunité naturelle, à la résistance spécifique et non spécifique ?

## CONCLUSIONS

Comme on vient de le voir, l'étude approfondie de l'action antitoxique de la cortisone remet en question un certain nombre de notions que l'on pouvait croire solidement établies, et de ce fait pose des problèmes nouveaux. Il serait donc vain de prétendre être éclairé sur cette action antitoxique ; toutefois nous avons eu trop rarement dans cette étude la satisfaction de grouper des résultats cohérents pour ne pas donner toute leur importance aux quelques faits qui, dans ce chapitre, paraissent définitivement acquis :

- 1° La cortisone est dépourvue d'action sur les exotoxines. Expérimentalement, le fait est établi d'une façon indiscutable. Sur le plan clinique, les seuls points de référence concernent le tétanos, et il faut reconnaître que ce n'est pas dans cette affection que la cortisone a enregistré ses plus beaux résultats. Il semble, en tous cas, que l'hypothèse de KINSELL, invoquant une action

anti-toxique au stade intra-cellulaire, doit rester dans le domaine des hypothèses.

- 2° La cortisone exerce une action protectrice contre certaines endotoxines. S'agit-il, comme le pensent CHEDID et BOYER, d'une action sélective liée à la présence d'un antigène glucido-lipidique ? Le moins que l'on puisse dire est que les résultats cliniques ne portent nullement la marque d'une telle spécificité.
- 3° Cette action s'exerce indirectement par augmentation de la résistance de l'hôte.  
En effet, la cortisone est incapable de neutraliser l'action pathogène de la toxine, tant *in vitro* qu'*in vivo*. Elle protège l'animal en agissant localement. Ce fait est à rapprocher de l'absence d'action de la cortisone\* sur les agents microbiens.
- 4° Cette action est variable suivant l'espèce animale considérée. Elle existe chez la souris, le rat et le lapin, elle manque chez le cobaye.

Tels sont donc les points acquis en ce qui concerne l'action anti-toxique de la cortisone. Qu'apportent-ils à celui qui cherche au laboratoire l'explication de faits cliniques ? Il semble que leur utilisation reste soumise à la résolution préalable de certains problèmes.

En particulier il serait important de savoir quelle importance exacte accorder aux phénomènes toxiques dans les infections microbiennes. Les travaux de REILLY ont, depuis longtemps, attiré l'attention sur l'importance de l'imprégnation toxinique de l'organisme au cours de la fièvre typhoïde. Récemment la mise en évidence du mécanisme du collapsus chloromycétinique a montré que la libération en quelque sorte expérimentale des endotoxines typhiques était capable de reproduire certaines manifestations cliniques de la maladie. Un tel mécanisme ne peut-il être invoqué lorsqu'il s'agit de germes classiquement dépourvus d'endotoxines ? En ce qui concerne le staphylocoque, en particulier, rappelons que HIGGINBOTHAM et DOUGHERTY [138] attribuent la nocivité de ces germes à un « matériel bactérien » libéré à la suite de la digestion des bactéries par le système réticulo-endothélial. Il serait séduisant de pouvoir faire intervenir un effet anti-endotoxique de la cortisone dans les staphylococcémies, on expliquerait ainsi des résultats qui ne trouvent pas leur place dans une nosologie étroite des endotoxines telle que la conçoivent CHEDID et BOYER.

Enfin, il faudrait encore savoir d'une façon plus précise ce qui différencie les endotoxines et les exotoxines ; peut-être pourrait-on ainsi mettre en évidence le ou les éléments qui expliqueraient pourquoi la cortisone agit dans un cas et non dans l'autre.

## CHAPITRE III

### Bilan des faits expérimentaux

---

Devant une telle accumulation de faits si souvent contradictoires, parfois hétéroclites et de plus affectés du caractère artificiel inhérent aux données de l'expérimentation, il peut paraître hasardeux de vouloir dresser un bilan. Toutefois, il n'est pas impossible de tirer des conclusions valables dans la mesure où, au départ, nous avons défini ce que nous attendions du laboratoire : à savoir l'explication des faits cliniques observés. Ramenée à cette dimension pragmatique, l'expérimentation apporte un certain nombre d'éléments que l'on peut considérer comme significatifs.

Ici il importe de distinguer deux problèmes : d'une part celui du comportement de la cortisone vis-à-vis des infections microbiennes ; d'autre part celui du mécanisme d'action de la cortisone.

#### 1. CORTISONE ET INFECTIONS

Nous avons déjà insisté sur les conditions « non significatives » dans lesquelles ont été menées la plupart des expérimentations. On peut dire que, dans ce domaine, la majorité des travaux de laboratoire réalisés est inutilisable pour le clinicien. Toutefois, il existe un petit nombre de travaux qui apportent des résultats cohérents en eux-mêmes et par rapport aux résultats cliniques.

En se basant sur ces faits, il est permis de penser que le problème cortisone-infection peut être résolu ; il l'a été en partie, il le sera complètement si l'on reprend la question en tenant compte de l'espèce animale, des doses d'hormone appliquées, de la date d'application du traitement hormonal par rapport au moment de l'inoculation micro-

bienne, du germe microbien utilisé, enfin de la durée de ce traitement hormonal. Tant que ces facteurs ne seront pas systématiquement envisagés pour chaque expérience, les résultats seront ininterprétables pour le clinicien.

D'ores et déjà, nous savons que la cortisone peut manifester vis-à-vis des processus infectieux des comportements contraires. Nous avons vu que, suivant le moment où elle est appliquée, et suivant la dose administrée, elle peut exercer une action défavorable ou au contraire favorable sur les infections expérimentales.

Ces notions déduites des travaux de laboratoire menés dans des conditions voisines des conditions d'application en thérapeutique humaine expliquent d'une façon satisfaisante presque tous les cas observés en clinique.

Nous avons déjà souligné le fait que ces facteurs qui conditionnent l'action pro ou anti-infectieuse de la cortisone procèdent d'une composante commune qui est l'état hormonal du sujet au moment de l'agression microbienne. Sans doute ne s'agit-il là que d'une hypothèse qui demande à être vérifiée ; toutefois, on peut s'étonner qu'elle n'ait pas été soulevée plus tôt.

A ce propos, certaines réflexions s'imposent. Il est surprenant de constater que dans la plupart des écrits concernant l'action de la cortisone dans les maladies infectieuses, les auteurs semblent, sinon oublier, du moins négliger le fait qu'il s'agit d'une hormone. Ceci peut d'ailleurs se comprendre dans la mesure où la cortisone est, en fait, la première hormone qui trouve ses principales applications dans un domaine échappant à l'endocrinologie, de sorte que pour le thérapeute, la cortisone n'est pas une hormone cortico-surrénale mais une substance médicamenteuse à action anti-inflammatoire.

C'est en adoptant cette optique qu'on arrive au dilemme insoluble qui a paralysé la plupart des chercheurs.

Par contre, si l'on considère qu'il s'agit d'une hormone, c'est-à-dire d'un élément physiologique, on doit admettre qu'il n'y a pas de dilemme mais une ambivalence. Or, cette ambivalence est logique et nécessaire, parce que la cortisone est une médication de terrain et parce qu'elle est une hormone. Ce point sera développé plus loin, remarquons toutefois, dès maintenant, que la proposition contraire, à savoir une action à sens unique de la cortisone qui ne saurait être alors que pro-infectieuse, n'est pas concevable à moins d'admettre :

- que la cortisone n'est qu'une substance anti-inflammatoire comparable à la phénylbutazone ou au salicylate de soude ;
- que cette action anti-inflammatoire est constante, indépendante des doses et de la durée du traitement ;

— que cette action anti-inflammatoire suffit à expliquer les résultats obtenus, qu'ils soient favorables ou défavorables.

Toutes propositions qui ont été largement infirmées, tant par la clinique que par le laboratoire.

## 2. MODE D'ACTION DE LA CORTISONE

Nous croyons avoir dissipé un peu du mystère qui pesait sur le problème cortisone-infection ; il n'en va pas de même en ce qui concerne les mécanismes par lesquels la cortisone agit dans les processus infectieux.

Ici encore, on regrettera un certain à priori des auteurs qui ont cherché, pour la plupart, à mettre en évidence les mécanismes d'une action pro-infectieuse de la cortisone. Par contre, il en est peu qui se soient placés au départ dans des conditions d'objectivité véritablement scientifique. Ce n'est pas un hasard si c'est précisément à ceux-là (ROBINSON, VAN CAUWENBERGE, CHEDID et BOYER, GERMUTH, J. CRABBE, etc.) que l'on doit les résultats valables pour le clinicien.

Nous limitant aux seules données solidement établies, nous résumerons brièvement ici ce qu'on sait du mode d'action de la cortisone dans les infections microbiennes :

- a) La cortisone ne manifeste aucune action sur les agents infectieux et ne semble pas modifier l'efficacité des antibiotiques. Son action sur le processus infectieux ne peut donc s'exercer que par une modification du terrain.
- b) La cortisone exerce une action anti-inflammatoire constante. On ignore le détail de cette action, toutefois on pense qu'elle intervient essentiellement sur les phénomènes vasculaires de l'inflammation.
- c) La cortisone exerce une action anti-toxique limitée à certaines endotoxines. Cette action est une action indirecte, non spécifique par exaltation de la résistance du terrain. Elle n'intervient pas, expérimentalement, sur les exotoxines.
- d) La cortisone exerce une action antipyrétique inconstante, cette action semble s'exercer de façon contingente, sans intervention sur les mécanismes de la régulation thermique.
- e) Dans l'état actuel des connaissances, on ne peut rien conclure en ce qui concerne une éventuelle action de la cortisone sur :
  - la phagocytose ;
  - la formation des anticorps ;
  - les phénomènes allergiques.

Comme on le voit, l'énoncé des propriétés à peu près certaines de la cortisone tient en quelques lignes. Il existe donc une singulière disproportion entre l'importance des travaux et la pauvreté des résultats. Ce phénomène ne peut surprendre étant donné la complexité de la question. Il n'est peut-être pas inutile de réfléchir sur certains des éléments qui conditionnent cette complexité.

#### A) IGNORANCE DES MECANISMES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

— Il n'est sans doute pas original de dire que les méthodes d'investigation employées actuellement sont relativement grossières et ne permettent pas de pénétrer les phénomènes biologiques dans leur intimité, toutefois cette critique facile ne nous semble pas négligeable. Dans le cas particulier des anticorps par exemple, a-t-on le droit de tenir une modification du taux de l'azote résiduel ou même des  $\gamma$  globulines pour significative d'une modification du taux des anticorps ? Est-on si éclairé sur le substrat chimique de l'immunité ?

— D'autre part, si même on admet la véracité des résultats enregistrés, on est en droit de se demander quelle est leur signification générale dans le cadre du processus infectieux. La nosologie classique, distinguant notamment des phénomènes antigéniques spécifiques et des phénomènes toxiques non spécifiques, permet-elle une compréhension totale du problème ? C'est une question que posent, nous l'avons vu, les derniers travaux de CHEDID et BOYER.

En fait, en bien des points, cette étude nous en aura appris plus sur les mécanismes physio-pathologiques de l'infection que sur la cortisone elle-même.

#### B) IGNORANCE DES PHENOMENES ENDOCRINIENS

La cortisone étant une hormone, c'est-à-dire un produit de sécrétion physiologique, il semble important de savoir exactement ce que représente l'apport exogène de cette substance dans l'économie de l'organisme. C'est pourquoi nous poserons ici quatre questions :

1. Que fait-on lorsqu'on donne de la cortisone à un animal normal ?

a) On augmente le taux de l'hormone dans l'organisme, mais dans quelle mesure ? Ceci est fonction :

- de la quantité d'hormone administrée ;
- de la sécrétion intrinsèque avant l'administration du produit ;
- du blocage complet ou non de cette sécrétion surrénalienne sous l'influence d'un apport extrinsèque de cortisone.

En effet, ce qui compte, c'est l'imprégnation tissulaire par l'hormone, elle ne peut être appréciée ; il semble cependant logique d'admettre qu'elle n'est pas nécessairement parallèle à la dose reçue par l'animal.

b) On crée un hypercorticisme sélectif, limité aux hormones protéino-glucidiques. Il provoque donc un déséquilibre par rapport aux autres hormones corticales, 17-cétostéroïdes et minéralo-corticoïdes ; or on sait que la D.O.C.A. semble exercer une activité antagoniste de la cortisone sur les phénomènes inflammatoires en particulier.

c) Enfin et surtout, l'administration de cortisone inhibe d'une façon plus ou moins complète la sécrétion des cortico-surrénales. Ce fait a été maintes fois prouvé, et en clinique la cortisone est utilisée à titre diagnostique et thérapeutique dans les hyperplasies surrénales. Or ce blocage ne se fait pas directement mais par freinage hypophysaire, dans quelle mesure ce freinage se limite-t-il à la stimuline cortico-surrénale ? Nous ne le savons pas.

2. Que fait-on lorsqu'on donne de la cortisone à un animal infecté ?

— Il est bien évident que les besoins de l'animal infecté en hormones corticales sont différentes de ceux de l'animal sain. ROBINSON, à ce propos, fait justement remarquer que des doses considérées comme « pharmacodynamiques » chez l'un peuvent être des doses « physiologiques » chez l'autre.

— On sait également que ces besoins sont différents suivant les stades de la maladie infectieuse et il existe une phase d'hypercorticisme suivie d'une phase d'épuisement de la surrénale. L'application de la cortisone peut donc, théoriquement du moins, être faste ou néfaste suivant le moment où elle est décidée.

3. Quelle est la quantité d'hormone utilisée ?

— C'est, en fait, la question qui importe le plus. De toutes les notions que nous venons d'envisager, il ressort que la détermination de cette quantité est impossible chez l'animal normal, qu'il soit sain ou infecté.

— A ce point de vue, seul est valable l'animal surrénalectomisé qui ne possède de cortisone que celle qu'on lui donne.

— Malheureusement cet animal, maintenu en vie artificiellement, est très loin des conditions de résistance naturelle à l'infection, et l'action de la cortisone dans ce cas représente une extrapolation sans grande signification.

4. Sous quelle forme sont utilisées les hormones protéino-glucidiques ?

— En comparaison des autres, cette question n'a qu'une importance secondaire, cependant on se rappellera que certains auteurs (SHWARTZMAN, KASS, LURIE) attribuent des propriétés très différentes, voire antagonistes aux différents composés.

— Surtout il apparaît que les formes d'utilisation sont variables d'une espèce à l'autre, ce qui pourrait expliquer le comportement si différent des divers animaux d'expérience.

Pour nous résumer, les résultats d'une expérimentation animale concernant la cortisone ne peuvent être interprétés comme s'il s'agissait d'une substance chimiothérapique quelconque dont l'action est proportionnelle à la dose appliquée ; on ne doit pas oublier que lorsqu'on administre de la cortisone, on intervient dans un système.

#### C) IMPORTANCE DES PHENOMENES METABOLIQUES ET NUTRITIONNELS ASSOCIES

Il n'est pas impossible que les profondes modifications métaboliques entraînées par l'application de la cortisone interviennent dans le comportement de cette hormone vis-à-vis des processus infectieux. Certaines hypothèses ont été émises dans ce sens : certains auteurs ont cru pouvoir expliquer une diminution du taux des anticorps par une action de catabolisme protidique, d'autres rattachent l'action pro-infectieuse de la cortisone à son pouvoir diabétogène. Ces hypothèses n'ont pas été longtemps retenues, elles ne relèvent d'ailleurs que d'une vue fragmentaire de la question, elles n'ont d'autre intérêt que d'attirer l'attention sur ces phénomènes métaboliques qu'il serait intéressant de préciser tant chez l'animal sain que chez l'animal infecté.

Plus important semble l'état nutritionnel des animaux d'expérience. Rappelons, par exemple, que LICHTWITZ [176] a été frappé par la similitude des réactions au cours d'une staphylococcie expérimentale, d'une part chez des rats débilités, ne recevant aucun traitement, d'autre part chez des animaux préalablement sains, soumis au traitement hormonal.

DELAUNAY a largement insisté dans plusieurs publications [71, 72] sur l'importance du régime alimentaire chez les animaux de laboratoire. Il semble que la résistance naturelle puisse être considérablement diminuée au cours de certaines carences, notamment dans les avitaminoses provoquées.

Etant donné ce qu'on sait concernant l'importance de l'acide ascorbique dans l'élaboration des hormones cortico-surrénales et notamment des gluco-corticoïdes, il est probable qu'une carence en ce produit est de nature à modifier l'action de la cortisone chez l'animal.

Or beaucoup d'auteurs ont insisté sur l'aspect scorbutique des lésions chez les animaux traités par la cortisone. Dans un travail récent, BOQUET et coll. [25] ont étudié l'influence de l'acide ascorbique et de la cortisone sur les réactions homéostatiques d'animaux intoxiqués par l'antigène typhique O. Nous n'analyserons pas cette étude qui sort de notre sujet, nous retiendrons toutefois que les auteurs ont établi que l'acide ascorbique augmente la résistance des rongeurs à l'endotoxine typhique ; de son côté la cortisone est capable de réduire momentanément les troubles fonctionnels de l'avitaminose ; administrée en injection unique, elle augmente la résistance de l'animal scorbutique à l'antigène typhique ; administrée à doses répétées trois jours de suite, elle ne modifie pas cette résistance.

Tels sont certains aspects de l'action métabolique de la cortisone qui peuvent intervenir, de façon probablement contingente dans son comportement vis-à-vis des processus infectieux.

Il est d'ailleurs d'autres facteurs, encore plus lointains en apparence, qui mériteraient d'être envisagés ; notamment au stade d'utilisation tissulaire de l'hormone, il est probable qu'intervient une certaine spécificité génétique, l'action anti-inflammatoire de l'hormone semblant se limiter aux tissus d'origine mésodermique (MOZER).

A considérer ces notions, il apparaît que le problème cortisone-infection est intimement lié, d'une part aux autres propriétés de l'hormone, d'autre part à des mécanismes physio-pathologiques encore mal élucidés. Il ne s'agit donc pas d'une entité strictement définie, mais d'un problème connexe des autres problèmes que posent la maladie infectieuse et l'endocrinologie en général, et comme tel sa solution est largement dépendante d'un développement de nos connaissances dans ces domaines.

---



*TROISIÈME PARTIE*

**DEDUCTIONS**  
**PHYSIOPATHOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES**

---



Au début de cette étude, nous avons souligné les éléments conditionnant l'existence d'un problème cortisone-infection, à savoir la discordance qui existe entre les résultats de la clinique témoignant dans l'ensemble d'une action anti-infectieuse de la cortisone et les résultats de l'expérimentation témoignant au contraire d'une action pro-infectieuse. Nous croyons avoir montré que cette contradiction apparente était en grande partie le fruit d'un examen superficiel de la question, nous croyons également avoir prouvé que la cortisone était effectivement capable d'exercer, selon les cas, une action favorable ou défavorable sur les processus infectieux et que cette ambivalence était logique et nécessaire, découlant du fait que la cortisone est une hormone et comme telle intégrée dans un système.

Ces conclusions ne s'appliquent qu'au premier aspect du problème envisagé dans cette thèse qui est de définir les comportements possibles d'une infection microbienne sous l'influence de la cortisone. Elles sont essentiellement négatives et n'ont d'autre objet que de dénoncer certains faux problèmes et d'éliminer certaines notions résultant d'une interprétation tendancieuse des faits.

Quant au second aspect de la question qui concerne le mécanisme d'action de la cortisone dans les infections microbiennes, nous avons apprécié sa complexité. MOZER, qui est sans doute un des auteurs qui ont le mieux *situé* la question jusqu'à ce jour, écrit à ce propos : « Si le problème est difficile, c'est qu'il faut tenir compte d'une part de la complexité des manifestations de la maladie infectieuse — ou plus exactement des maladies infectieuses, car il y aura lieu précisément d'insister sur la diversité des types de processus infectieux — d'autre part, sur les actions multiples de l'A.C.T.H. et de la cortisone.

C'est de la rencontre éventuelle des uns ou des autres de ces nombreux facteurs que pourra découler l'action favorable ou nuisible du traitement hormonal d'un état infectieux (TAUSK) ». Or nous avons vu que l'étude des différents mécanismes classiques de la résistance à l'infection et de leurs modifications sous l'influence des corticoïdes, d'une part n'a apporté qu'un petit nombre de notions relativement solides, d'autre part ne permet pas une synthèse de ces notions.

Sans doute existe-t-il encore de nombreux points de détail à élucider ; toutefois il semble que les conceptions classiques concernant la physiopathologie des maladies infectieuses ne répondent plus aux questions posées par la corticothérapie. Il apparaît au contraire que la

plupart des notions d'infection microbienne et de résistance à l'infection demandent à être révisées à la lumière des modifications apportées par la corticothérapie dans le déterminisme du processus infectieux.

Ainsi, on peut dire que l'application de la corticothérapie aux infections microbiennes aura présenté un double intérêt : sur le plan théorique, elle ouvre des voies nouvelles à la physiopathologie de la maladie infectieuse ; sur le plan pratique, elle constitue une arme thérapeutique puissante.

C'est sous ces deux rubriques que nous grouperons nos conclusions.

---

## CHAPITRE I

# Physio-pathologie de la maladie infectieuse

---

Il ne s'agira pas ici, bien entendu, de présenter une synthèse doctrinale, mais seulement de réfléchir sur certains aspects particulièrement mis en lumière par la corticothérapie.

### 1. AGRESSION BACTÉRIENNE ET HOMÉOSTASIE

— L'A.C.T.H. et la cortisone se sont révélés capables de guérir une maladie infectieuse sans intervenir sur l'agent microbien causal. Par ailleurs, on a vu que chez des animaux et même chez des malades soumis à des doses trop fortes ou trop prolongées de ces hormones, pouvaient se déclencher des infections dues à des germes normalement saprophytes non virulents. Ces faits imposent la conclusion que dans les deux cas, l'élément décisif, déterminant, réside dans une modification du terrain.

— La maladie infectieuse met donc en présence deux éléments :

- un élément extrinsèque, spécifique : l'agression bactérienne ;
- un élément intrinsèque, non spécifique : la réponse de l'organisme.

— On peut définir l'homéostasie comme l'ensemble des phénomènes qui assurent l'équilibre du milieu intérieur et règlent son adaptation aux conditions de vie du milieu extérieur. Cette notion est une des plus anciennes qui existent en Médecine, on en trouve le fondement dans la notion hippocratique de « crase » ou équilibre des humeurs. Cependant, elle semble avoir été redécouverte il y a quelques années. En effet, depuis l'ère pastorienne, elle fut relativement négligée

au profit de l'élément extrinsèque : le germe microbien ; cette tendance fut encore renforcée par la découverte des sulfamides et des antibiotiques. Mais la découverte des antibiotiques fut suivie de peu par l'apparition de la résistance des germes à ces antibiotiques, en même temps on constatait que dans bien des cas des germes sensibles *in vitro* ne l'étaient plus *in vivo*. Par ailleurs, dans tous les autres secteurs de la pathologie, on donnait de plus en plus d'importance au terrain. C'est alors que l'introduction de la corticothérapie en pathologie infectieuse établit la prépondérance des réactions intrinsèques de l'organisme dans le déterminisme de la maladie infectieuse.

Il semble donc indiscutable que la cortisone ouvre une voie nouvelle à l'interprétation pathogénique des processus infectieux.

## 2. L'AGRESSION BACTÉRIENNE COMME ÉLÉMENT SPÉCIFIQUE

L'agresseur microbien peut être considéré comme l'élément spécifique de la maladie dans la mesure où il est capable d'induire une réponse adaptée au trouble de l'homéostasie qu'il provoque. Cela revient à dire qu'il se révèle « antigénique » vis-à-vis de l'organisme, c'est en cela que se résume toute sa pathogénicité.

Peu de choses encore sont connues concernant les mécanismes par lesquels s'exerce la virulence d'un germe microbien. Actuellement, il semble intéressant, comme le fait MOZER, de distinguer les maladies infectieuses dues aux toxines bactériennes et celles qui sont dues essentiellement aux réactions de l'organisme. MOZER écrit à ce sujet : « Dans les premières, l'injection de la toxine seule, véritable poison, suffit à réaliser plus ou moins le syndrome morbide, la névrite diphtérique par exemple. Sur le sujet neuf, ces toxines provoquent, à petites doses déjà, une réaction cutanée (réaction de Schick dans la diphtérie, de Dick dans la scarlatine) qui deviendra négative dès le moment où le sujet sera immunisé. Ces maladies sont en fait des toxi-infections.

A l'opposé, d'autres germes comme le bacille de Koch, les brucella, les monilia, les agents de la syphilis, de la morve, de la lèpre, de la trichophytie, le virus vaccinal, sont dépourvus d'exo et d'endotoxines. C'est ainsi qu'il est possible, sans provoquer de troubles majeurs ni de réactions locales, d'injecter à un sujet neuf, à un nouveau-né, une très forte dose de tuberculine, qui est un antigène et une vraie toxine. Si ces germes sont cependant nuisibles, c'est principalement parce qu'il jouent le rôle d'allergènes, qu'ils provoquent une sensibilisation

allergique du sujet infecté, cause ultérieure du processus morbide ; contrairement à ce que nous voyons avec les réactions de Schick ou de Dick, les intra-dermoréactions à la tuberculine, à la malléine, à la trichophytine sont négatives sur le sujet vierge et ne deviennent positives qu'après l'infection ».

MOZER ajoute à ce sujet : « Remarquons en passant que ces infections allergisantes ont plus que les autres tendance à la chronicité, ce qui s'explique puisqu'une fois la sensibilisation acquise, le processus morbide qui en résulte n'a pas de raison de céder ».

Il est certain que cette distinction entre les maladies infectieuses toxiques et les maladies infectieuses allergiques comporte de nombreux avantages, notamment celui d'expliquer pour une part la période d'incubation. Dans le premier groupe d'affections, elle représenterait le temps que met le germe à sécréter ses toxines en quantité suffisante pour provoquer des phénomènes cliniques. Dans le second groupe, elle répondrait au temps de latence nécessaire pour sensibiliser l'organisme.

Toutefois, cette distinction ne doit pas être prise en valeur absolue, d'autant qu'il existe de nombreux germes (Eberth, streptocoque, staphylocoque, pneumocoque, etc.) qui agissent par un double mécanisme, à la fois toxique et allergisant. Cette réserve faite, nous reconnaitrons avec MOZER que : « Cette classification, à condition qu'elle ne soit pas prise à la lettre, doit cependant nous permettre de saisir un peu mieux les effets parfois déconcertants de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans les diverses maladies infectieuses ».

### 3. LA RÉPONSE DE L'ORGANISME COMME ÉLÉMENT NON SPÉCIFIQUE

Il importe d'abord de préciser que la réponse de l'organisme doit être considérée comme non spécifique par rapport à l'agresseur microbien. En effet, il s'agit d'un ensemble de réactions qui répondent à un mécanisme de défense commun déclenché par l'agression bactérienne, quel que soit le germe en cause. En ce sens, la réaction de l'organisme est donc non spécifique, ce qui n'empêche pas qu'elle ait pour résultat la production, parmi d'autres, de phénomènes spécifiques (anticorps, antitoxines).

— *Quelles sont ces réactions mises en jeu par l'agression bactérienne ?*

Classiquement, on distingue des réactions locales et des réactions générales, d'un autre point de vue on décrit des mécanismes de défense

cellulaire, tissulaire et humoral. Il est probable que ces distinctions ne répondent pas absolument à la réalité. En particulier en ce qui concerne les manifestations allergiques qui, classiquement, relèvent d'un processus humoral, nous avons vu que les réactions inflammatoires tenaient une grande place. Il semble que, sur le plan général, l'introduction de la cortisone tende à donner de plus en plus d'importance aux réactions tissulaires. LICHTWITZ écrit à ce sujet : « Après avoir pensé que nos moyens de lutte étaient surtout d'ordre humoral, l'usage des hormones anti-inflammatoires, cortisone, A.C.T.H., semble indiquer qu'ils sont principalement tissulaires et que ce que nous prenions pour la maladie n'est qu'une des modalités de la réaction de défense de l'organisme ». Enfin, nous avons vu que les phénomènes inflammatoires sont eux-mêmes mal connus et groupent des mécanismes divers dont on n'a pas encore apprécié l'importance respective : on insiste beaucoup, en particulier, sur les phénomènes vasculaires ; dans un travail récent, WOODWARD [313] leur attribue un grand rôle dans la genèse des manifestations cliniques de la maladie infectieuse. Il apparaît donc difficile actuellement de préciser la nature, le mécanisme et l'importance respective des réactions de défense de l'organisme à l'agression microbienne ; le seul élément certain est que les conceptions classiques se révèlent incapables de rendre compte des faits nouveaux apportés par l'application de la corticothérapie aux infections microbiennes.

— *Quelles sont l'importance et la signification de ces réactions ?*

Lorsqu'on constate que l'administration de cortisone à un typhique fait disparaître pratiquement tous les signes de la maladie sans modifier les coprocultures, et lorsqu'on sait que la corticothérapie n'a pas d'action sur le germe, on est amené à conclure que la maladie, en tant qu'expression clinique, est entièrement constituée par les réactions de l'organisme à l'agent microbien. Si, de plus, on constate, comme nous l'avons fait dans plusieurs cas de septicémie à staphylocoques, que la cortisone assure, non pas une rémission temporaire, mais une guérison définitive, on est en droit de conclure avec Mme BERTRAND-FONTAINE et J. SCHNEIDER [18] : « Il semble dans certains cas qu'en supprimant les symptômes de la maladie, la cortisone guérisse la maladie elle-même et ne se contente pas d'en masquer les signes ».

Le problème est donc de savoir si les réactions de l'organisme sont toujours adaptées à leur objet et s'il n'est pas des cas où elles dépassent leur but. Sur ce point, MOZER a présenté des remarques pertinentes : « Il est difficile, dit-il, de déterminer la part véritablement utile de ces réactions dites de défense (DELAUNAY et coll.). Les processus humoraux qui aboutissent à l'immunité antitoxique dans la

diphthérie ou dans le tétanos sont certainement favorables. L'action curatrice des sérums antidiphthérique et antitétanique en est une preuve. Il est par contre beaucoup moins évident que les réactions tissulaires qui se développent dans les infections de type allergisant au point d'inoculation ou dans un organe donné et qui ont le caractère de l'inflammation soient uniformément favorables. Pour les tissus intéressés, ces réactions inflammatoires sont certainement dommageables. Un tel effet nocif ne serait pas discuté en présence d'un allergène inerte comme les pollens par exemple. En présence de l'allergène microbien, vivant et par conséquent capable de pulluler, on est amené à se demander si malgré ses effets localement nuisibles, la réaction inflammatoire est en fin de compte utile pour l'organisme dans son ensemble ».

De nombreux auteurs ont émis des doutes sur l'utilité de certaines réactions de défense. MAINOLI [187] parlant des phénomènes d'hyper-sensibilité, les déclare plus désavantageux qu'avantageux. HEILMEYER parlant de ces mêmes réactions, écrit : « Dans de tels cas, l'organisme souffre plus de ses propres réactions que de celles provoquées par l'agent causal ».

Il est vraisemblable que c'est en approfondissant ces notions qu'on apportera quelque lumière à des problèmes encore assez mystérieux tels que l'évolution cyclique des maladies infectieuses, le passage à la chronicité et les maladies dites « auto-entretenuës ».

Quoi qu'il en soit, il est dès maintenant établi que la corticothérapie doit être conçue comme dépassant largement le cadre d'une médication symptomatique. Écoutons encore une fois ce que dit MOZER de cette thérapeutique : « Si elle ne constitue pas un traitement étiologique de l'infection, rôle dévolu aux antibiotiques, elle n'est pas non plus un traitement purement symptomatique. Elle peut être considérée comme un traitement pathogénique, intervenant sur le processus morbide lui-même, sur les réactions de l'organisme qui souvent constituent l'essentiel de la maladie infectieuse ».

Si l'on considère l'association cortisone-antibiotiques, il apparaît donc qu'elle réalise une thérapeutique synergique puisqu'elle associe une action dirigée contre l'agression microbienne spécifique et une action non spécifique de renforcement du terrain.

#### 4. DÉTERMINISME DES RÉACTIONS DE DÉFENSE

Ces réactions de défense qui paraissent si souvent dépasser leur but obéissent, cependant, à un déterminisme. L'évolution cyclique de la maladie infectieuse le prouve. Pour citer un exemple, il est remar-

quable que la crise pneumonique survient à des dates fixes, indépendantes de la gravité de l'infection et non modifiées par le traitement antibiotique. Les réactions de défense se déroulent donc, d'un certain point de vue, selon un processus immuable qui fait conclure à l'existence d'un mécanisme régulateur.

Est-il besoin de préciser que peu de choses sont connues de ce mécanisme ? Il est probable qu'intervient une régulation nerveuse intéressant à la fois le système nerveux central et le système neuro-végétatif. Mais surtout, il semble que les phénomènes endocriniens jouent un rôle considérable, particulièrement le système hypophyso-surrénalien que l'on sait maintenant intéressé chaque fois que se produit une agression de quelque nature que ce soit.

On a décrit depuis longtemps des modifications anatomo-pathologiques des capsules surrénales dans certaines formes de maladies infectieuses, dans le purpura fulminans méningococcique, l'importance de la nécrose hémorragique des surrénales a été soulignée par Waterhouse et Friderichsen qui n'hésitent pas à faire de cette insuffisance surrénale l'essentiel de la maladie ; on sait d'autre part qu'il existe une atteinte du cortex surrénal dans les syndromes malins des maladies infectieuses, notamment de la diphtérie.

Or le problème qui se pose est de savoir quelle importance attribuer à ces phénomènes endocriniens dans le déterminisme de la maladie infectieuse. Avant d'aborder le fond de ce problème, certaines remarques s'imposent :

- 1° Nous avons signalé au chapitre des méningococcies que les sucès obtenus grâce à la cortisone et parfois à l'A.C.T.H. ne pouvaient s'expliquer par une action de suppléance hormonale banale. Nous avons déduit des faits observés que l'insuffisance surrénale du syndrome de Waterhouse-Friderichsen était d'une nature différente de l'hypocorticisme addisonien.
- 2° Dans la plupart des formes communes de maladies infectieuses, on ne relève aucun signe clinique, biologique ou anatomique d'atteinte de la fonction surrénale, cela ne peut signifier que la glande ne participe pas au processus infectieux. Or, on ne possède pratiquement aucun moyen d'explorer la fonction surrénale d'une façon valable, surtout en ce qui concerne ses hormones gluco-corticoïdes qui semblent les plus directement intéressées dans la lutte contre l'agression microbienne. Certains auteurs font état de modifications du cortex surrénal au cours des maladies infectieuses ; c'est ainsi que pour HEILMEYER, dans les infections aiguës, on observerait les signes morphologiques d'une fonction accélérée de l'écorce, dans les infections chroniques ou très graves, il s'agirait au contraire d'un

processus de dégénérescence avec destruction cellulaire et hémorragie. On aimerait avoir plus de précisions sur l'origine de ces données, s'agit-il de constatations d'autopsies ? S'il en est ainsi, l'aspect décrit ne concerne qu'un état terminal de la glande qui ne nous instruit guère sur son comportement au cours de la maladie.

- 3° Il est probable, en effet, que l'activité sécrétoire n'est pas uniforme pendant toute l'évolution. Si le système hypophyso-surrénalien joue véritablement un rôle dans le déterminisme de la maladie infectieuse, on doit, au contraire, trouver dans son fonctionnement un parallèle à cette évolution cyclique qui caractérise la maladie infectieuse.

## 5. MALADIE INFECTIEUSE ET SYNDROME GÉNÉRAL D'ADAPTATION

La théorie de Hans SELYE présentant la séduction de toutes les doctrines unicistes, on conçoit que de nombreux auteurs aient tenté d'établir un parallèle entre la maladie infectieuse et le syndrome général d'adaptation. SELYE lui-même a abordé ce problème, HEILMEYER l'envisage également, nous nous arrêterons surtout au travail d'un auteur espagnol, ROMERO [262] qui a consacré une importante étude à cette question.

Dans une première partie, l'auteur rappelle les données fondamentales du syndrome d'adaptation : au cours d'un stress, deux éléments sont à envisager, d'une part l'existence d'un stimulus extrinsèque appelé « alarmogène », d'autre part l'ensemble des réactions de l'organisme qui constituent le syndrome général d'adaptation. Celui-ci évolue en trois phases. La première constitue la réaction d'alarme que SELYE subdivise en deux périodes plus ou moins intriquées de shock et contre-shock. La phase de shock représente un état de sidération transitoire des mécanismes de défense, immédiatement secondaire à l'agression, elle est suivie d'une phase de contre-choc qui correspond à la mise en jeu par voie réflexe d'un processus de défense qui comporte d'abord la libération d'adrénaline, puis l'incitation du système hypothalamo-hypophysaire aboutissant à la sécrétion d'abord de gluco-corticoïdes, ensuite de minéralo-corticoïdes.

La mort peut survenir au cours de cette première phase, sinon l'évolution se poursuit dans la mesure où persiste l'incitation de l'alarmogène. C'est alors la seconde phase dite de résistance : « ... le sujet,

comme nous l'avons vu, a surmonté les premières difficultés ; si cet alarmogène ou agent étiologique persiste, l'organisme s'est déjà adapté à cette situation d'agression permanente et c'est cette condition particulière d'adaptation ou *modus vivendi* que l'on appelle période de résistance ». Au cours de cette seconde phase, la lutte menée par l'organisme suppose une production accrue d'hormones corticales qui peut amener la glande surrénale à un état d'épuisement. C'est alors la troisième phase dite d'épuisement qui aboutit à la mort. Il est possible d'ailleurs que, sous l'influence de la thérapeutique par exemple, se produise une évolution réversible aboutissant à une nouvelle période d'alarme. Cette réversibilité constitue ce que l'auteur appelle « la condition triphasique rotatoire du syndrome général d'adaptation ».

Dans la seconde partie de son étude, ROMERO établit un synchronisme entre les périodes de l'évolution clinique de la maladie infectieuse et les trois phases du syndrome d'adaptation. La période des signes cliniques correspondrait à la phase d'alarme, les prodromes de la maladie répondant plus particulièrement à la phase de choc. La crise et la convalescence correspondraient à la phase de résistance. Quant à la période d'incubation qui correspondrait au stress, elle semble en fait difficile à expliquer pour l'auteur qui fait intervenir ici encore la notion de condition triphasique rotatoire.

Il est certain qu'une schématisation si rigoureuse peut sembler a priori artificielle ; à la lecture du texte, il apparaît à plusieurs reprises qu'elle n'est réalisée qu'aux prix d'un certain verbalisme, néanmoins on peut penser que la tentative de ROMERO, pour peu satisfaisante qu'elle soit, représente, face aux problèmes nouveaux posés par l'utilisation de la cortisone dans les maladies infectieuses, une attitude moins stérile que la contemplation de résultats contradictoires.

Tel se situe actuellement le problème sur le plan théorique : l'introduction de la cortisone en thérapeutique anti-infectieuse rend nécessaire une révision de la plupart des notions de physiopathologie classiquement admises, et l'on peut souscrire à ce qu'écrivait DELAUNAY, en 1951 :

« Les travaux sur la cortisone par les résultats qu'ils ont déjà permis d'atteindre, par les hypothèses qu'ils suscitent chaque jour, sont certainement en voie de renouveler tout à fait le domaine de la physiopathologie. A cet égard, la découverte des actions biologiques de cette hormone marquera une grande date dans l'histoire de nos connaissances (quel que soit l'avenir qui sera réservé au produit en thérapeutique) ».

## CHAPITRE II

### Indications thérapeutiques

---

#### 1. BASES DE LA CORTICOTHÉRAPIE

HEILMEYER dit de la corticothérapie : « Il n'existe peut-être aucun traitement qui présuppose autant de connaissances et d'intuition lors de chaque situation que cette utilisation des hormones cortico-surrénales dans les infections ». On ne peut qu'approuver cette déclaration et nous avons vu que la corticothérapie repose sur des bases pathogéniques certaines, mais il s'en faut de beaucoup qu'elles soient élucidées et, au lit du malade, elles sont d'un faible secours. En fait, la pratique de la corticothérapie dans les maladies infectieuses obéit encore à un certain empirisme et sur le plan pratique l'étude des cas cliniques publiés est certainement plus fructueuse dans l'ensemble que les considérations théoriques tirées de l'expérimentation. Il s'agira donc de dégager quelques directives pratiques permettant d'utiliser la corticothérapie avec les meilleures chances de succès.

#### 2. OBJET DE LA CORTICOTHÉRAPIE DANS LES INFECTIONS MICROBIENNES

Nous n'avons cessé d'insister depuis le début de cette étude sur le fait que la cortisone n'a pas, ne peut pas avoir d'action sur le germe microbien. Il en résulte que la corticothérapie utilisée seule dans une maladie microbienne constitue un traitement illogique, voire dangereux.

L'association aux antibiotiques s'impose dans tous les cas. Dans ces conditions, la corticothérapie aura pour objet de lutter contre le syndrome général de la maladie infectieuse, elle permettra de redresser une situation qui paraissait immédiatement compromise, donnera aux antibiotiques le temps d'agir ; dans d'autres cas elle apparaîtra, ainsi que nous l'avons constaté, comme la seule thérapeutique efficace ; néanmoins, l'association d'antibiotiques sera toujours une garantie du traitement hormonal.

### 3. INDICATIONS

Tant que nous n'en saurons pas plus sur le mode d'action des hormones protéino-glucidiques, la corticothérapie devra être considérée comme une indication d'exception.

Le recours à la cortisone est justifié dans les cas graves, notamment dans les processus septicémiques sévères, dans les syndromes malins, chaque fois que l'on peut craindre une évolution rapidement défavorable. Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut en effet proposer d'autre critère que cette impression de gravité qui fait d'emblée porter un pronostic défavorable, impression strictement subjective, inexprimable, qui caractérise l'intuition médicale. Bien que la cortisone ait eu une action particulièrement spectaculaire dans certaines staphylococcémies résistant aux antibiotiques, nous ne pensons pas que cette notion de sensibilité ou de résistance des germes aux antibiotiques doive intervenir pour décider de l'emploi ou non de la cortisone, seule compte finalement l'impression de gravité.

Il est toutefois un problème à part, c'est celui de la fièvre typhoïde. C'est peut-être le seul cas, nous l'avons vu, où l'emploi systématique de la cortisone peut, dès maintenant, être envisagé. Il semble en effet sans danger et il présente l'avantage d'assurer au malade une évolution moins pénible de sa maladie et peut-être de prévenir une aggravation secondaire.

Le traitement cortisonique s'impose dans le syndrome de Waterhouse-Friderichsen où il doit être considéré comme un traitement d'urgence.

En dehors de ces infections aiguës, il est des cas d'infections chroniques où l'emploi de la cortisone dans un but essentiellement anti-inflammatoire peut être discuté. Il faut cependant remarquer que les succès sont dans l'ensemble moins éclatants dans les processus tendant vers la chronicité.

#### 4. CONTRE-INDICATIONS

Elles sont classiques et doivent être connues, car elles peuvent être à l'origine de complications redoutables.

Une seule est formelle : les ulcères gastro-duodénaux.

Les autres sont relatives moyennant des précautions spéciales à chaque cas. Toutefois, hors une situation absolument désespérée, on hésitera à pratiquer la corticothérapie chez les vieillards, tarés : diabétiques, insuffisants cardiaques ou rénaux, ainsi que chez les sujets présentant un syndrome psychique.

#### 5. MODALITÉS DE TRAITEMENT

##### A) CHOIX DE L'HORMONE

— L'A.C.T.H., hormone hypophysaire n'agissant que par stimulation de la cortico-surrénale, ne peut être employée que si l'on est sûr que la glande est en mesure de répondre à l'incitation hypophysaire. Or, une telle certitude est impossible dans une infection microbienne sévère, bien souvent au contraire on peut soupçonner un état d'épuisement des surrénales qui rendrait inopérante l'administration d'A.C.T.H. Il est donc plus prudent de préférer dans tous les cas la cortisone à l'A.C.T.H., car elle agit même si les surrénales ne sont plus fonctionnelles, elle a une action beaucoup plus rapide et elle met les surrénales au repos. C'est de cette dernière propriété de la cortisone que découlent les seules indications de l'A.C.T.H. ; celle-ci sera utilisée pendant quelques jours avant l'arrêt du traitement cortisonique pour éviter un hypocorticisme secondaire à une longue cure en redonnant une activité au cortex surrénal. Cette notion semble théorique à beaucoup d'auteurs qui ont toujours employé la cortisone seule sans observer jamais d'hypocorticisme secondaire. Quoi qu'il en soit, même si l'on n'utilise pas l'A.C.T.H., il est certainement recommandable de ne pas arrêter le traitement cortisonique brutalement, et au contraire de diminuer progressivement les doses dans les derniers jours.

— Quant au choix entre cortisone et hydrocortisone, il est en fait secondaire. L'hydrocortisone nous a paru souvent plus maniable, elle permet des doses moindres, elle nous a semblé, dans certains cas, provoquer une rétention hydrochlorurée moins forte que la cortisone. Par ailleurs, elle est douée d'une efficacité égale sinon légèrement supé-

rieure à la cortisone dans les infections. Nous n'avons pas l'expérience de la métacortandracine, mais de l'avis de certains (J. SCHNEIDER), il semble qu'elle n'ait pas une action comparable à celle de la cortisone ou de l'hydrocortisone dans les maladies infectieuses.

#### B) VOIES D'ADMINISTRATION

Toutes les voies sont possibles, leur choix dépend de la rapidité d'action désirée. Pour une action immédiate, dans certains cas de purpura fulminans par exemple, on pourra utiliser la perfusion intra-veineuse. Ailleurs, on aura recours à l'injection intra-musculaire qui pourra ensuite être remplacée par l'administration orale, plus facile et d'efficacité égale.

#### C) POSOLOGIE

Il est difficile de donner des indications précises concernant la posologie, car il est bien évident que les doses nécessaires obéissent à de nombreux facteurs, notamment l'intensité de l'agression, l'état fonctionnel des surrénales, tous facteurs difficilement appréciables. Toutefois, la plupart des auteurs s'accordent à recommander les doses fortes au début puis progressivement décroissantes ; il existe certainement une dose minimum active et l'on sera parfois amené, devant une reprise des signes de gravité, à augmenter la dose quotidienne de cortisone. A titre d'indication, les doses de 300 mg de cortisone, de 100 à 150 mg d'hydrocortisone, dans les premiers jours, paraissent être celles qui ont donné le plus de satisfaction.

#### D) DUREE DU TRAITEMENT

Certains auteurs restent fidèles à la technique du traitement « éclair », notamment dans les fièvres typhoïdes. Nous croyons au contraire, avec KINSELL et JAHN, qu'un traitement d'une semaine au moins s'impose si l'on veut éviter une reprise du processus infectieux. Il est des cas où ce traitement devra être poursuivi pendant plusieurs semaines, il le sera sans risques majeurs si l'on prend la précaution de poursuivre les antibiotiques pendant plusieurs jours après l'arrêt de la cortisone.

#### E) SURVEILLANCE DU TRAITEMENT HORMONAL

L'administration de cortisone doit s'accompagner d'un régime déchloruré. On surveillera quotidiennement la tension artérielle, le

poids du malade, l'apparition d'œdèmes. Cette surveillance clinique doit se doubler d'une surveillance biologique des taux de sodium et potassium sanguins ; il est classique de recommander l'administration préventive de chlorure de potassium à doses modérées.

Dans la mesure où ces diverses prescriptions sont appliquées, la corticothérapie ne fait courir aucun risque au malade. Au contraire, associée aux antibiotiques, elle constitue une arme thérapeutique d'une grande puissance qui s'est montrée capable de rétablir des situations que l'on considèrerait auparavant comme sans appel. La constatation de tels faits nous paraît justifier les prévisions contenues dans cette phrase qui conclut le travail de MOZER : « Il n'est pas exclu qu'en fin de compte, la maladie infectieuse apparaisse comme une des indications les plus évidentes de la cortisonothérapie parmi toutes celles qui ont été jusqu'ici proposées ».

---



## CONCLUSION

---

Dès l'introduction de l'A.C.T.H. et de la cortisone en thérapeutique, se répandit la notion que ces hormones étaient capables de provoquer chez les malades des complications infectieuses sévères. Mais dès 1950, se manifestait l'antithèse de cette proposition ; en effet, plusieurs essais réalisés avec succès dans des processus infectieux divers faisaient penser que la corticothérapie pouvait dans certains cas participer efficacement au traitement des maladies infectieuses. Cette étude a été entreprise dans le but de vérifier la réalité d'une telle contradiction.

Dans une première partie, nous avons examiné la plupart des observations cliniques publiées jusqu'à ce jour. Nous avons ainsi pu établir les faits suivants :

1. L'action pro-infectieuse de l'A.C.T.H. et de la cortisone se manifeste rarement en clinique humaine ; en effet, eu égard au nombre considérable de malades traités par ces hormones, il est remarquable de constater que le nombre de cas où elles furent responsables d'une infection est minime.

Cependant, lorsque cette action pro-infectieuse se manifeste, il s'agit presque toujours d'infections graves, survenant avec prédilection sur des terrains déficients ou après administration de doses importantes d'hormone. Il faut également remarquer que les cas de surinfection sont beaucoup plus fréquents que les cas d'aggravation d'un processus infectieux préexistant à la mise en œuvre du traitement hormonal.

Il apparaît donc que ce risque d'infection a été considérablement exagéré ; néanmoins, il existe et justifie le fait que la corticothérapie ne doit pas être employée sans précautions.

2. Un nombre considérable d'observations témoignent d'une action favorable de la corticothérapie dans les infections microbiennes.

Dans le présent travail, nous avons rapporté 4 observations nouvelles de staphylococcémies dont la guérison complète a pu être obtenue grâce à l'action favorable de l'hormonothérapie. Elles confirment les résultats obtenus par Mme BERTRAND-FONTAINE et J. SCHNEIDER en 1952, à savoir que la cortisone s'est révélée capable, à plusieurs reprises, de sauver des malades atteints de septicémies extrêmement graves, résistant pratiquement à tous les antibiotiques.

Des résultats aussi satisfaisants ont été obtenus dans d'autres affections, en particulier dans la fièvre typhoïde, le syndrome de Waterhouse-Friderichsen, les infections pneumococciques, les brucelloses aiguës, etc. L'étude analytique de ces résultats a permis de dégager certaines caractéristiques de l'action de la cortisone dans les infections microbiennes :

- C'est ainsi qu'il faut remarquer que les plus beaux succès de la corticothérapie sont obtenus dans les processus infectieux sévères, mettant en jeu un facteur toxémique ou septicémique. A l'opposé, dans les infections à tendance chronique évoluant sans signes importants de toxi-infection, la corticothérapie semble souvent inefficace.
- L'administration de cortisone provoque presque constamment la chute de la fièvre et une amélioration importante de l'état général. Cette action n'est pas parallèle aux doses d'hormone employées, mais nécessite néanmoins une dose minimum qui semble variable suivant l'affection en cause et la sensibilité individuelle.
- Enfin, on a pu, dans certains cas, constater une véritable action anti-infectieuse au sens propre du terme, comme le prouvent les guérisons obtenues sans antibiotiques associés. Nous avons montré que cette action ne pouvait être une action directe sur le germe et que la cortisone ne pouvait agir que par exaltation de la résistance du terrain. Nous avons montré également que l'hypothèse d'une action purement anti-inflammatoire de la cortisone, qui favoriserait ainsi l'accès des antibiotiques aux repaires microbiens, ne rendait pas compte de tous les faits observés. De même, l'hypothèse d'une action hormonale purement substitutive, que soutient FRIDERICHSEN, ne résiste pas à l'examen. Il s'agit certainement d'une action hormonale, mais qui semble relativement sélective et dont la découverte du mécanisme intime reste subordonnée à une meilleure connaissance du rôle de la cortico-surrénale dans la réponse de l'organisme à la maladie infectieuse.

Dans la seconde partie de notre travail, nous avons cherché parmi les faits expérimentaux l'explication des constatations faites en clinique. Nous avons étudié successivement l'influence de la cortisone sur l'évolution des infections microbiennes, puis le mécanisme d'action de la cortisone dans les processus infectieux.

1. Contrairement à ce qu'on observe en clinique, la plupart des faits expérimentaux témoignent d'une action pro-infectieuse de la cortisone. Or, nous avons insisté sur le fait que la majorité des expériences qui établissent cette notion ne peuvent être tenues pour valables, car elles ont été réalisées avec des doses énormes, de 10 à 100 fois supérieures à celles qu'on utilise en thérapeutique et un certain nombre de facteurs importants (espèce animale, date d'application du traitement hormonal par rapport au moment de l'inoculation, durée du traitement, germe utilisé) ont été négligés.

Toutefois, de rares auteurs ont tenu compte de ces facteurs ; dès lors leurs résultats peuvent être considérés comme significatifs, et il est intéressant de remarquer que seuls ils recourent d'assez près les données de la clinique. On peut les résumer ainsi :

- La cortisone peut exercer une action pro-infectieuse dans deux cas :
  - lorsqu'elle est administrée à très hautes doses ;
  - lorsqu'elle est administrée à doses moyennes pendant plusieurs jours avant l'inoculation microbienne.
- La cortisone exerce une action anti-infectieuse lorsqu'elle est administrée à faibles doses après l'inoculation.

Ces résultats nous ont amenés à conclure à une notion d'ambivalence des hormones corticales vis-à-vis du processus infectieux. Nous avons tenté de montrer que cette ambivalence était logique et nécessaire, découlant du fait que l'A.C.T.H. et la cortisone sont des hormones et comme telles sont intégrées dans un système homéostatique.

2. En ce qui concerne le mécanisme d'action de la cortisone, nous avons montré que les notions solidement établies sont encore peu nombreuses. Actuellement, on ne peut guère retenir que les faits suivants :

- La cortisone n'exerce aucune action sur les agents infectieux et ne modifie pas l'efficacité des antibiotiques.
- La cortisone exerce une action anti-inflammatoire constante, surtout, semble-t-il, par modification des phénomènes vasculaires.

— La cortisone exerce une action anti-toxique limitée à certaines endotoxines.

Pour le reste (action sur la phagocytose, sur les anticorps, sur les phénomènes allergiques, action antipyrétique), les résultats sont contradictoires, ce qui ne peut surprendre étant donné la complexité des problèmes que pose l'administration de cortisone à un animal infecté. Nous avons tenté de mettre en lumière certains des éléments qui conditionnent cette complexité. L'un des plus importants nous paraît résider dans l'ignorance de ce que représente pour l'économie d'un organisme infecté l'administration d'une hormone cortico-surrénale d'origine exogène. Quelle est la quantité d'hormone utilisée ? Quelle était la quantité nécessaire ? Quelle est la forme d'utilisation de la cortisone ? Quelles sont les modifications apportées par l'administration de cette hormone dans le fonctionnement au couple hypophyso-surrénalien ? Autant de questions à résoudre avant de prétendre connaître le mécanisme réel de l'action de la cortisone dans les maladies infectieuses.

Au terme de ce travail, on doit admettre que l'application de la corticothérapie aux infections microbiennes présente un double intérêt.

Sur le plan théorique, elle apporte des notions qui conviennent à une révision de la physiopathologie des maladies infectieuses dans une optique nouvelle qui accorderait une plus grande place aux réactions de l'organisme et plus particulièrement aux phénomènes endocriniens qui semblent les déterminer pour une large part.

Sur le plan pratique, elle constitue une arme thérapeutique puissante ; associée aux antibiotiques, elle paraît douée d'une efficacité incomparable dans les infections graves ; toutefois, elle reste d'un maniement délicat et, à ce titre, doit continuer à être considérée comme une thérapeutique d'exception.

---

Vu, le Doyen :  
BINET

Vu, le Président de Thèse :  
FAUVERT

Vu et Permis d'imprimer,  
le Recteur de l'Académie de Paris :  
SARRAILH

## BIBLIOGRAPHIE

---

### — A —

1. ABERNATHY (R.) et SPINK (W.W.). — The influence of cortisone and adreno-corticotropic hormone on brucellosis. I. Cortisone in experimental infected animals. (*J. of Clin. Invest.*, 1952, 31, 947.)
2. ACKERMAN (G.) et PIGNIDE (L.). — A.C.T.H. et infections bactériennes. (*Soc. des Sc. Méd. de Clermont-Ferrand*, séance du 20 février ; in : *Sem. des Hôpit.*, 1953, n° 48-49, p. 2465.)
3. AIMES (A.), BORIES-AZEAU (A.), MIMRAN (R.) et SERRE (L.). — Action de la cortisone dans une toxémie appendiculaire grave. (*Montpellier Chirurgical*, 1954, n° 5 ; in : *Rev. du Praticien*, 1955, 5, 1691.)
4. ANTOPOL (W.). — Anatomic changes produced in mice treated with excessive doses of cortisone. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1950, 73, 262.)
5. ANTOPOL (W.), QUITTNER (H.), GITTNER (R.), DORDICK (J.) et SAPHRA (I.). — spontaneous infections after the administration of cortisone and A.C.T.H. (*Bull. of N.Y. Acad. of Med.*, 1952, 28, 540 ; in : *Amer. Journ. of Pharm.*, 1952, 124, 316.)

### — B —

6. BAHR (D.) et LEVY (C.). — Un caso di sindrome di Waterhouse-Friderichsen con esito in guarigione. (*Ann. of Int. Med.*, 1955, 42, 2 ; in : *Minerva Medica*, 1955, 38, 1362.)
7. BARBER (M.) et DELAUNAY (A.). — Effet du plasma prélevé chez des cobayes traités par la cortisone sur les cultures *in vitro* de fibroblastes et de macrophages. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1951, 81, 193.)
8. BATESTI, ALLIGNOL et CRISTOFARI. — Neuro-brucellose avec atteinte poly-viscérale. Effet favorable de l'association hormones-antibiotiques. (In : *Presse Méd.*, 1955, 63, 1018.)
9. BAUMANN et coll. — Cortico-stéroïdes et méningococcémie. (*J. of Ped.*, novembre 1953 ; in : *Instantanés Médicaux*, 1954, n° 50, p. 1638.)
10. BENDITT (E.P.) et coll. — *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1950, 75, 782.
11. BENHAMOU (Ed.), DESTAING (F.) et SORREL (A.). — Les renforts de l'antibiothérapie. (*Rapport présenté au XXX<sup>e</sup> Congrès Français de Médecine d'Alger*, 1955 ; in : *C.R.*, T. 3, p. 353.)

12. BENNETT (I.L. Jr.), BERTHRONG (M.) et RICH (A.R.). — A further study of the effects of adrenocorticotrophic hormone (A.C.T.H.) upon the experimental cardio-vascular lesions produced by anaphylactic hypersensitivity. (*Bull. of J. Hopkins Hosp.*, 1951, 88, 197.)
13. BENNETT (I.L. Jr.) et BEESON (P.B.). — The effects of cortisone upon reaction of rabbits to bacterial endotoxins with particular reference to acquired resistance. (*Bull. of J. Hopkins Hosp.*, 1953, 93, 290.)
14. BERLIN (B.S.), JOHNSON (C.), HAWK (W.D.) et LAWRENCE (A.G.). — The occurrence of bacteremia and death in cortisone treated mice. (*The J. of Lab. a. Clin. Med.*, 1952, 40, 82.)
15. BERNHEIM (M.), FRANÇOIS (R.) et BIANCO (E.). — Cortisone et infections. Septicémie à staphylocoques apparue au cours du traitement. (*Réunion Lyonnaise de Pédiatrie*, séance du 30 novembre 1952; in: *Pédiatrie*, 1953, 8, 465.)
16. BERTHRONG (M.), RICH (A.R.) et GRIFFITH (P.C.). — A study on the effect of A.C.T.H. upon the experimental cardio-vascular lesions produced by anaphylactic hypersensitivity. (*Bull. J. Hopkins Hosp.*, 1950, 86, 131.)
17. BERTRAND-FONTAINE (Th.), SCHNEIDER (J.) et LUBETZKI (J.). — Action favorable de la cortisone dans deux cas de septicémie à staphylocoques. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1952, n° 26, p. 1030.)
18. BERTRAND-FONTAINE (Th.) et SCHNEIDER (J.). — La place de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans le traitement des maladies infectieuses (tuberculose et rhumatismes exceptés). (*Thérapie*, 1956, T. XI, n° 3, p. 474.)
19. BEST (C.H.) et TAYLOR (N.B.). — The physiologic basis for medical practice. (Baltimore, Williams and Wilkins Co. edit., 1950, p. 313.)
20. BJORNEBOE (M.), FISCHEL (E.E.) et STOERK (H.C.). — The effects of cortisone and A.C.T.H. on the concentration of circulating antibodies. (*The J. of Exp. Med.*, 1951, 93, 37.)
21. BLUNT (J.W.), PLOTZ (C.M.), LATTES (E.), HOWES (E.L.), MEYER (K.) et RAGAN (C.). — Effect of cortisone on experimental fractures in the rabbit. (*Proc. Soc. Exp. a. Med.*, 1950, 73, 678.)
22. BONCOMPAGNI et coll. — Associazione A.C.T.H.-cortisone con antibiotici nelle sepsi lente. (*Il Lettante*, nov. 1954; in: *Minerva Medica*, 1955, 1, 1201.)
23. BONFILS (J.) et LAUMONIER (R.). — Antagonisme cortisone-cocarboxylase à l'égard de l'abcès provoqué du rat. (*C.R. Soc. de Biologie*, 1954, 148, 348.)
24. BONTHOUX (D.). — La corticothérapie dans le traitement des fièvres typhoïdes. (*Thèse*, Alger, 1955.)
25. BOQUET (P.), IZARD (Y.), GRAVE (F.) et DELPUECH (M.). — Influence de l'acide ascorbique et de la cortisone sur les réactions homéostatiques des petits rongeurs expérimentalement intoxiqués par l'antigène typhique O. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1956, 91, 292.)
26. BOSSAK (E.T.), CHUN-I-WANG et AUERSBERG (D.). — Effect of cortisone on plasma globulins in the dog. Studies by paper electrophoresis. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1955, 88, n° 4.)

27. BOUDIN (G.), BARBIZET (J.) et GUÉRIN (C.). — Les méningites d'inoculation à bacilles pyocyaniques. (*La Sem. des Hôp.*, 1955, 1, 26.)
28. BOYER (F.) et CHEDID (L.). — Action anti-toxique de la cortisone. (*C.R. Acad. des Sc.*, 1951, 233, 1232.)
29. BOYER (F.) et CHEDID (L.). — Cortisone dans les infections expérimentales de la souris. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1953, n° 2, T. 84.)
30. BREEN (G.E.), EMOND (R.T.D.) et WALLEY (R.V.). — Waterhouse-Friedrichsen syndrome treated with cortisone. (*The Lancet*, 1952, 6719, 1140.)
31. BRYGOO (P.R.). — Effet de la cortisone sur l'infection expérimentale du cobaye vacciné au B.C.G. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1953, 84, 924.)
32. BURTON et MAC DERMOTT. — Observations sur l'efficacité de la chloromycétine et de l'A.C.T.H. dans le traitement des typhoïdes chez l'enfant. (*J. Michigan Med. Soc.*, 1952, 51, 865.)

— C —

33. CARRÈRE (L.) et ROUX (J.). — Etude expérimentale de la cortisone et de l'A.C.T.H. sur la production des anticorps. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1952, 83, 26.)
34. CARTWRIGHT (G.E.), HAMILTON (L.D.), GUBLER (C.J.), HUHN (W.J.) et FELLOWS. — *J. Clin. Invest.*, 1950, 29, 803.
35. CASTOR (C.W.) et BAKER (B.L.). — The local action of adrenocortical steroids on epidermis and connective tissue of the skin. (*Endocrinology*, 1950, 47, 234.)
36. CAUWENBERGE (H. VAN). — Dérivés salicylés, cortisone, A.C.T.H. et infection du rat par *Salmonella typhi murium*. (*C.R. Soc. Biologie*, 1954, 148, 408.)
37. CAUWENBERGE (H. VAN). — Association chloramphénicol-hormones hypophyso-surrénaliennes dans l'infection du rat par *Salmonella typhi murium*. (*C.R. Soc. Biologie*, 1954, 148, 601.)
38. CAVALLERO et SALA. — Cortisone et infection. (*The Lancet*, 1951, 260, 6647, 175.)
39. CAVALLERO (C.), DI MARCO (A.) et SALA (G.). — A.C.T.H., cortisone, A.C.E. and D.C.A. in experimental pneumococcus infection of the mouse. (*Arch. Int. Pharmacodynamie*, 1952, 89, 82.)
40. CHEDID (L.), BOYER (F.) et SAVIARD (M.). — *C.R. Acad. Sc.*, 1951, 233, 713.
41. CHEDID (L.) et BOYER (F.). — Action de la cortisone sur la sensibilité de la souris à une endotoxine bactérienne. (*C.R. Soc. Biologie*, 1952, 146, 239.)
42. CHEDID (L.) et BOYER (F.). — Association de la cortisone au chloramphénicol dans la typhoïde expérimentale du rat. (*C.R. Sc.*, 1952, 234, 2108.)
43. CHEDID (L.) et BOYER. — Action anti-toxique de l'association de la D.O.C.A. à la cortisone. (*C.R. Soc. Biologie*, 1952, 156, 1677.)
44. CHEDID (L.) et BOYER (F.). — Etude du mécanisme de l'action anti-toxique de la cortisone au moyen de la parabiose. (*C.R. Soc. Biologie*, 1953, 147, 1014.)

45. CHEDID (L.) et BOYER (F.). — Nouveaux aspects de la fonction anti-toxique de la cortisone. (*Ann. Endocrinologie*, 1953, 14, 541.)
46. CHEDID (L.), BOYER (F.) et SAVIARD (M.). — Disparition de différents effets de la cortisone chez la femelle gestante du rat. (*C.R. Acad. Sc.*, 1954, 238, 156.)
47. CHEDID (L.), BOYER (F.) et SAVIARD (M.). — Nouveaux aspects de l'action anti-toxique de la cortisone. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1954, 86, 347.)
48. CHEDID (L.). — Disparition de l'action anti-endotoxique de la cortisone chez la souris immunisée par le bacille de Bordet-Gengou (*Hemophilus pertussis*). (*Ann. Endocrino.*, 1954, 15, 746.)
49. CHEDID (L.) et BOYER (F.). — Etude comparative du pouvoir anti-toxique de la cortisone et de la chlorpromazine. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1955, 88, 336.)
50. CHEDID (L.) et BOYER (F.). — Exaltation chez la souris surrénalectomisée de la résistance anti-toxique par des injections préalables d'endotoxine. (*C.R. Soc. Biologie*, 1955, 149, 1741.)
51. CHEDID (L.) et BOYER (F.). — Disparition de l'action anti-endotoxique de la cortisone au cours de la vaccination anti-coquelucheuse. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1956, 91, 380.)
52. CHRISTENSEN (N.A.), KEITH (H.M.), SMITH (L.A.), HANSON (N.O.) et RALSTON (D.E.). — Cortisone in the treatment of tetanus: report of case. (*Proc. of the Staff Meet. of the Mayo Clinic*, 1952, 27, 2, p. 28.)
53. CONTE (M.) et MALVEZIN (J.). — Les colites dues aux traitements par les antibiotiques. (*La Rev. du Praticien*, 1954, 4, 20, p. 1855.)
54. COOK (C.) et SMITH (C.). — Sepsis and cortisone. (*Nature*, 1952, 170, 980.)
55. CORCOS (A.), MOKADDEM (S.), STA M'RAD (A.), ABITBOL (S.) et ZARCA-CORCOS. — Méningite à méningocoques avec purpura. Guérison par les antibiotiques et la cortisone. (*Soc. de Pédiatrie de Paris*, séance du 17 mars 1953; in: *Presse Méd.*, 1953, 61, 32, p. 675.)
56. COSARINSKY et ELINGER (R.A.). — Contre-indications de la cortisone dans le traitement des arthrites de la brucellose. Rapport préliminaire. (*Rev. Assoc. Méd. Argent.*, 1954, 48, 419; in: *J.A.M.A.*, 1955, 157, 13, p. 1161.)
57. COSSALI (C.) et BIELLA (A.). — Il cortisone nella terapia del tetano. (*Minerva Medica*, 1953, 2, 91.)
58. COSTE (F.), BLUM (P.) et BASSET (A.). — Action de l'A.C.T.H. sur une réaction lépreuse chez un malade traité par les sulfones. (*Bull. de Derm. et de Syph.*, 1951, 58, 538.)
59. COSTE (F.), FIGUET (B.), GALMICHE (P.) et CAYLA (J.). — Cortisone, A.C.T.H. et infections. (*Ann. de Méd.*, 1952, 52, 8, 747.)
60. COTTALORDA (J.), DEVIN, PAYAN et TRIFAUD. — Note à propos de l'action des antibiotiques et l'évolution des maladies infectieuses chirurgicales. (*Marseille Chirur.*, 1952, 2, 244.)
61. CRABBE (J.). — Influence de la cortisone sur les aptitudes phagocytaires des macrophages du lapin. (*C.R. Soc. Biologie*, 1953, 157, 2063.)

62. CRABBE (J.) et WILLEMS (R.). — Absence de rapport direct entre les doses de cortisone injectées et l'inhibition exercée sur la phagocytose du lapin. (*C.R. Soc. Biologie*, 1954, 148, 741.)
63. CRABBE (J.). — Fonction phagocytaire des macrophages et thérapeutique à l'A.C.T.H. et à la cortisone. (*Ann. Endocrino.*, 1954, 15, 636.)
64. CRABBE (J.). — A propos du mécanisme de l'action inhibitrice exercée par la cortisone sur l'élaboration des anticorps. (*Rev. d'Immunol.*, 1954, 18, 399.)
65. CREDITOR (M.C.), BEVANS (M.), MUNDY (W.L.) et RAGAN (C.). — Effect of A.C.T.H. on wound healing in humans. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1950, 74, 245.)

— D —

66. DANA (R.), BORSONI (G.), CORCOS (V.) et THONIER (J. et M.). — Fièvre typhoïde, cortisone et chloromycétine. (*Tunisie Méd.*, 1953, 3, 307.)
67. DAZZY (L.), BRESSAN (G.) et CAZZAROLI (L.). — Sepsi stafilococcica con mielosi globale ipoplastica. Trattamento con cortisone e acromicina. (*Soc. Med. Chir. de Verone*, séance du 9 mars 1955; in: *Minerva Medica*, 1955, 1, 1783.)
68. DEJEAN, VIALLEFONT et BOUDET. — Un cas d'iritis brucellienne. (*Bull. des Soc. d'Ophth. de France*, 1954, n° 4, p. 370.)
69. DELAUNAY (A.) et LEBRUN (J.). — Sur l'action d'une hormone corticosurrénale préparée par voie de synthèse (acétate de II-déhydrocorticostérone) chez des animaux traités par une endotoxine bactérienne. (*C.R. Acad. Sc.*, 1947, 224, 1669.)
70. DELAUNAY (A.) et LEBRUN (J.). — Sur l'action de la cortisone chez des animaux traités par une endotoxine bactérienne. (*C.R. Acad. Sc.*, 1951, 233, 1698.)
71. DELAUNAY (A.), BASSET (G.) et VOISIN (G.). — Substances anti-inflammatoires. (*La Sem. des Hôpit.*, 1951, n° 43, p. 1863.)
72. DELAUNAY (A.). — La notion du terrain en microbiologie à la lumière des découvertes récentes. I. Carences nutritionnelles et résistance aux infections. (*La Presse Méd.*, 1951, 59, 1283.)
73. DELAUNAY (A.). — La notion du terrain en microbiologie à la lumière des découvertes récentes. II. La cortisone mérite-t-elle d'être considérée comme un agent pro-infectieux? (*La Presse Méd.*, 1951, 59, n° 70, p. 1455.)
74. DELAUNAY (A.), CHEDID (L.) et HÉNON (M.). — L'action de l'A.C.T.H. et de la cortisone sur des infections et toxi-infections expérimentales. (*Thérapie*, 1956, T. XI, n° 3, p. 445.)
75. DHARMENDRA. — Chemotherapy of leprosy. (*Indian Med. Gaz.*, 1953, 88, p. 35.)
76. DIDCOT (J.W.). — Observations on the effect of cortisone in acne vulgaris. (*J. Invest. Derm.*, 1954, 22, p. 243.)

77. DOERNER (A.A.), NAEGELE (C.F.) et REGAN (F.D.). — Hemolytic streptococcic sore throat. Cortisone in the treatment of the post-streptococcic state. (*J.A.M.A.*, 1951, 146, 641.)
78. DONZELOT (E.), KAUFMANN (H.) et CASTEL (Y.). — Efficacité de la cortisone dans deux cas d'endocardite infectieuse à hémoculture négative. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1952, 68, 57.)
79. DONZELOT (E.) et KAUFMANN (H.). — L'endocardite infectieuse à hémoculture négative. (*Séméiologie et Thérapeutique*, 1952, 5, p. 1102.)
80. DORENLOT (H.). — Huit cas de réaction lépreuse traités par l'A.C.T.H. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, 46, 56.)
81. DUBOIS-FERRIÈRE (H.). — Le risque d'infection au cours de traitements prolongés par la cortisone et par l'hormone adrénocorticotrope (A.C.T.H.). (*La Presse Méd.*, 1951, 59, 442.)
82. DUBOIS-FERRIÈRE (H.), FEUJARDENT (R.), GOLDSCHLAG (H.), BOUVIER (C.) et BOHNI. — Septicémie à muguet favorisée par les antibiotiques et la cortisone au cours d'hémopathies malignes. (*Schw. Med. Woch.*, 1955, n° 27, p. 665.)
83. DUFFY (B.J. Jr.) et MORGAN (H.R.). — A.C.T.H. and cortisone aggravation or suppression of febrile response of rabbits to bacterial endotoxin. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1951, 78, 687.)
84. DURAND (P.) et RENOUX (G.). — Traitement de 37 cas de fièvre typhoïde par l'association cortisone-chloramphénicol. (*La Tunisie Méd.*, 1952, 40, 987.)
85. DURAND (P.), RENOUX (G.) et ROLLIN (C.). — Traitement de la brucellose humaine par l'association de la cortisone aux antibiotiques. (*La Tunisie Méd.*, 1952, 40, 1005.)
86. DURAND (P.) et RENOUX (G.). — *La Sem. des Hôp.*, 1953, 29, 2560.
87. DURAND (P.), RENOUX (G.) et HUET (M.). — Traitement des fièvres typhoïdes chez l'enfant. (II<sup>e</sup> Journée Nord-Afr. de Pédiatrie ; in : *La Presse Méd.*, 1954, 62, 1133.)
88. DWORETSKY (M.), CODE (C.F.) et HIGGINS (G.M.). — Effect of cortisone and A.C.T.H. on eosinophils and anaphylactic shock in guinea pigs. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1950, 75, 201.)

— E —

89. Editorial *Brit. Med. J.* Cortisone and infection, 1954, 1, 381.
90. Editorial *Il Policlinico*. A.C.T.H. e cortisone nella terapia della tubercolosi e delle malattie infettive, 1955, 62, 1044.
91. EGGER (K.). — Die Behandlung der Harnweginfektionen. (*Praxis*, 1955, n° 5, p. 99.)
92. ERICKSON (P.T.). — The treatment of leprosy. (*Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 1951, v. 54, 115 ; in : *Trop. Dis.*, 1951, 48, 12, 1123.)

— F —

93. FINLAND (M.), KASS (E.H.) et INGBAR (S.H.). — Effect of A.C.T.H. in primary atypical (viral) pneumonia and in pneumococcal pneumonia (preliminary report). (*Proc. of the First Clin. A.C.T.H. Conf.*, 1950, p. 529. The Blakiston Co. Philadelphia edit.)
94. FINLAND (M.), KASS (E.H.) et INGBAR (S.H.). — Further observations on the effects of A.C.T.H. in acute infections. (*II<sup>e</sup> Conf. Clinique sur l'A.C.T.H.*, 2 vol., Londres, Churchill edit., 1951, vol. I, p. 478.)
95. FISCHER (E.F.). — *Am. J. Med.*, 1949, 7, 772.
96. FISCHER (E.E.), STOERK (H.C.) et BJØRNEBOE. — Failure of cortisone to affect rate of disappearance of antibody protein. (*Fed. Proc.*, 1951, 10, 408.)
97. FISCHER (E.), VAUGHAN (J.H.) et PHOTOPoulos. — Inhibition of rapid production of antibody by cortisone. Study of secondary response. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1952, 81, 344.)
98. FISCHER (A.M.), WAGNER (H.N.) et ROSS (R.S.). — Staphylococcal endocarditis. (*A.M.A. Arch. of Int. Med.*, 1955, 95, p. 427.)
99. FLOCH (H.). — *VI<sup>e</sup> Congrès International de Léprologie*. Tiré à part des *Arch. de l'Inst. Pasteur de la Guyane Fr.*, publ. n° 321.
100. FORBES (G.B.) et AULD (M.). — Management of tetanus. Report of fifteen consecutive cases with recovery. (*The Amer. J. of Med.*, 1955, 18, 947.)
101. FRANCK (B.L.). — More effective steroid therapy. (*The Can. Med. Assoc. J.*, 1955, 73, 410.)
102. FREISLEDERER (W.). — *Deuts. Med. Woch.*, 1955, 80, 1348.
103. FRIDERICHSEN (C.). — Waterhouse-Friderichsen syndrome. (*Acta Endocrin.*, 1955, 18, 482.)

— G —

104. GAINES (D.S.), BROQUIST (H.P.) et WILLIAMS (W.L.). — Certain relationship between pteroyl-glutamic acid, citrovorum factor and cortisone. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1951, 77, 247.)
105. GAMBARDILLA (A.) et MOLESE (A.). — Il cortisone per via intradermica nella cura della febbre tifoide. (*Riforma Medica*, 1954, 68, 884.)
106. GAMBARDILLA (A.) et MOLESE (A.). — Il cortisone nella terapia dell'infezione tifoidea. (*Riforma Medica*, 1954, 68, 1177.)
107. GAUBERT (Y.), BÉNAZET (F.), MIGEON (A.) et SOHIER (R.). — Remarques sur le traitement de la fièvre typhoïde d'après 149 cas au cours d'une même épidémie. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1955, 71, 431.)
108. GEIGER (R.S.), DINGWALL (J.A.) et ANDRUS (W. de W.). — The effect of cortisone on the growth of adult and embryonic tissues *in vitro*. (*The Am. J. of the Med. Sc.*, 1956, 231, 427.)

109. GELLER (P.), MERRILL (E.R.) et JAWETZ. — Effects of cortisone and antibiotics on lethal action of endotoxins in mice. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1954, 86, 716.)
110. GERMUTH (F.G.) et OTTINGER (B.). — Effect of 17 hydroxy- 11 dehydrocorticosterone (compound E) and of A.C.T.H. on Arthus reaction and antibody formation in the rabbit. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1950, 74, 815.)
111. GERMUTH (F.G.), NEDZEL (G.A.), OTTINGER (B.) et OYAMA (J.). — Anatomic and histologic changes in rabbits with experimental hypersensitivity treated with compound E and A.C.T.H. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1951, 76, 177.)
112. GERMUTH (F.G.), OTTINGER (B.) et OYAMA (J.). — Influence of cortisone on experimental hypersensitivity and circulating antibodies in the guinea pig. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1952, 80, 188.)
113. GERMUTH (F.G.), OTTINGER (B.) et OYAMA (J.). — The influence of cortisone on the evolution of acute infection and the development of immunity. (*Bull. of the J. Hopkins Hosp.*, 1952, 91, 22.)
114. GILLES (M.). — A propos des staphylococcies pulmonaires. (*Ouest Médical*, 1953, 11, 288.)
115. GIRARD (M.), FRAISSE (H.) et SIMON (R.). — A propos d'entérocrites graves consécutives aux traitements par les antibiotiques d'origine fongique. (*J. de Méd. de Lyon*, 1954, n° 836, p. 833.)
116. GIRARD (P.F.) et LARBRE. — Phlébite fil de fer survenue dans les suites d'une staphylococcie. Amélioration fonctionnelle par la cortisone. (*Lyon Médical*, 1954, n° 11, p. 227.)
117. GIRAULD (A.) et HILLEMANT (B.). — Sur un état infectieux avec hémoculture positive au streptocoque au cours d'une maladie de Bouillaud traitée par la cortisone. (*La Presse Méd.*, 1952, 60, 623.)
118. GLASER (R.J.), BERRY (J.W.), LOEB (L.M.) et WOOD (W.B. Jr.). — The effect of cortisone on acute bacterial infection. (*J. Clin. Invest.*, 1951, 30, 640.)
119. GLASER (R.J.) et LOEB (L.M.). — Effect of combined cortisone and penicilline therapy on experimental streptococcal pneumonia. (*J. Clin. Invest.*, 1952, 31, 631.)
120. GOOD (R.A.), DENNY (F.W. Jr.) et THOMAS (L.). — The effects of cortisone on the reaction to bacterial endotoxins and infection: imitation by agents which blockade the R.E. system. (*J. Clin. Invest.*, 1952, 31, 632.)
121. GREEN (H.N.). — Suggested mode of action of cortisone in rheumatoid arthritis and the allergic state. (*Brit. Med. J.*, 1950, n° 4679, p. 590.)
122. GRIFFIN (J.W.) et DAESCHNER (C.W.). — Infections méningococciques avec références spéciales à la méningococcémie fulgurante (syndrome de W.-F.) traitées par la cortisone et la noradrénaline. (*The J. of Pediatrics*, 1954, 45, 265 ; in : *La Presse Méd.*, 1955, 63, 161.)

123. GROS (H.) et TILLING (W.). — Klinische Erfahrung mit Cortison bei der Behandlung akuter Infektionskrankheiten. (*Deuts. Med. Woch.*, 1955, n° 6, p. 223.)
124. GRUTTOLA (Di G.). — Corticotropin (A.C.T.H.) in Whooping cough. (*Pediatrics*, 1953, 61, 719; in: *J.A.M.A.*, 1954, 154, 719.)

— H —

125. HAHN (E.O.), HOUSER (H.B.), RAMMELKAMP (C.H.), FLOYD (W.D.) et WANNAMAKER (L.W.). — Effect of cortisone on acute streptococcal infections and post-streptococcal complications. (*J. Clin. Invest.*, 1951, 30, 274.)
126. HALL (W.H.). — Brucellosis in man. (*Minnesota Med. St Paul*, 1953, 36, 433; in: *J.A.M.A.*, 1953, 153, 173.)
127. HALPERN (B.N.), MAURIC, HOLTZER et BRIOT. — Influence de la cortisone sur la recharge en anticorps après l'injection déchainante chez le lapin sensibilisé à l'ovalbumine cristallisée. (*Soc. Fr. d'Allergie*, 20 février 1951; in: *Sem. des Hôp.*, 1951, n° 47, p. 2060.)
128. HALPERN (B.N.), MAURIC, HOLTZER et BRIOT. — Influence de la cortisone sur le système de la recharge en anticorps durant la période consécutive à l'injection déchainante. (*Soc. Fr. d'Allergie*, 19 juin 1951; in: *Sem. des Hôp.*, 1951, n° 71, p. 2813.)
129. HALPERN (B.N.), BENACERAT (B.) et BRIOT (M.). — Potentiation by adrenalectomy of protective effect of cortisone on histamine toxicity in adrenalectomized mice. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1952, 79, 37.)
130. HAMPTON (O.P.). — Tetanus. Present status of prophylaxy and therapy. (*Am. J. of Surg.*, 1954, 87, 474; in: *Cortisone Investigator*, mai 1954, vol. IX, n° 5, p. 94.)
131. HANAN (R.) et OVERMAN (J.R.). — Cortisone effect on antibody levels in rabbits simultaneously immunized with serum albumin and Sheepcells. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1953, 84, 420.)
132. HANAN (R.) et OYAMA (J.). — Particle size of antigen in relation to antibody suppressive effect of cortisone. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1954, 85, 373.)
133. HARRIS (S.) et HARRIS (T.N.). — Effect of cortisone on some reaction of hypersensitivity in laboratory animals. (*Proc. Exp. Biol. a. Med.*, 1950, 74, 186.)
134. HAVENS (W.P.) et SHAFFER (J.M.). — Effect of A.C.T.H. and cortisone on antibody. (*Fed. Proc.*, 1951, 10, 410.)
135. HEILMEYER (L.). — Observations cliniques sur l'action anti-infectieuse de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans les maladies à streptocoques, la fièvre typhoïde, la tuberculose et l'hépatite épidémique. (*Munch. Med. Woch.*, 1954, 17, 460 et 18, 521.)
136. HELLER (J.H.). — *Endocrinology*, 1955, 56, 80.

137. HERBEUVAL (R.) et DEBRY (G.). — Etude de l'action comparée d'un extrait somatotrope et de l'A.C.T.H. sur la septicémie à staphylocoque doré expérimentale du lapin. (*Rev. de Path. Génér. et Comparée*, 1955, n° 670, p. 1031.)
138. HIGGINBOTHAM (R.D.) et DOUGHERTY (T.F.). — Mécanisme de l'effet protecteur de l'hydrocortisone chez les souris surrénalectomisées atteintes d'infections staphylococciques. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1955, 90, 253.)
139. HODES (H.L.), MOLOSHOK (R.E.) et MARKOWITZ. — Fulminating meningococcemia treated with cortisone. Use of blood eosinophil count as a guide to prognosis and treatment. (*Pediatrics*, 1952, 10, 138.)
140. HOLMES (J.H.) et PERCE FULL (S.C.). — Liver function studies during cortisone therapy. (*Ann. of Int. Med.*, 1951, 35, 608.)
141. HUGENTOBLE (F.) et HOIGNE (R.). — Meningokokkenmeningitis mit Waterhouse-Friderichsen-syndrome geheilt unter Cortison and Antibiotica. (*Schw. Med. Woch.*, 1954, 15, 416.)

— I —

142. ILAVSKY (J.) et FOLEY (E.J.). — Observations on antibiotic treatment of bacterial infections of cortisone treated mice. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1953, 84, 211.)
143. IMBERT (P.), JOUVET (M.) et DUMONT (R.). — Guérison rapide d'une méningite à pneumocoques avec état toxique chez une enfant de treize mois traitée par A.C.T.H. et antibiotiques. (*Pediatric*, 1953, 8, 725.)
144. INTROZZI (P.) et MAINOLI (S.). — L'associazione cortisone-chloroamfenico nella terapia della febbre tifoide. (*Minerva Medica*, 1955, 1, 8, 213.)

— J —

145. JACKSON (E.B.) et SMADEL (J.E.). — The effects of cortisone and A.C.T.H. on toxins of *Rickettsiae* and *Salmonella typhosae*. (*J. of Immunology*, 1951, 66, 621.)
146. JAHN (J.P.), BOLING (L.), MEAGHER (T.R.), PETERSON (H.), THOMAS (G.), FISHER (B.M.), THILL (A.E.), LEVY (W.A.), BALCH (H.E.) et KINSELL (L.W.). — The combinaison of A.C.T.H., cortisone, hydrocortisone with antibiotics in the management of overwhelmingly severe infections. (*J. of Ped.*, 1954, 44, 640; in: *Cortisone Investigator*, septembre 1954, vol. X, n° 3, p. 62.)
147. JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.), MINVIELLE (J.) et BARJON (P.). — Méningite aseptique au cours du traitement par l'A.C.T.H. d'une maladie de Bouillaud avec bactériémie à streptococcies. (*Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 1952, 7, 3; in: *Presse Méd.*, 1952, 60, n° 56, p. 1186.)
148. JANBON (M.). — Le traitement des fièvres typhoïdes. (*La Rev. du Prat.*, 1953, 3, 19, 1367.)

149. JANDL (J.H.). — Failure of cortisone and hydrocortisone to replace pteroyl-glutamic acid and citrovorum factor in microbial growth. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1954, 85, 166.)
150. JAWETZ (E.). — Effect of cortisone on therapeutic efficacy of antibiotics in experimental infections. (*A.M.A. Arch. of Int. Med.*, 1954, 93, 6, p. 850.)
151. JEUNE (M.), CARRON (R.) et BEAUPÈRE (A.). — Deux cas de purpura méningococcique suraigu (cliniquement de type purpura fulminans) traités par la cortisone et guéris. (*Lyon Médical*, 1955, 7, 155.)
152. JEUNE (M.), VIALTEL (M.) et LÉVY (M.). — Du danger de l'association cortisone-tétracycline ou ses dérivés, à propos de deux accidents : l'un grave, l'autre mortel. (*Réunion Lyn. de Péd.*, 6 mars 1955 ; in : *La Presse Méd.*, 1955, 63, n° 48, p. 1017.)

— K —

153. KASS (E.M.), LUNGREN (M.M.) et FINLAND (M.). — The effect of adrenal steroid corticotropin and growth hormone on resistance to experimental infections. (*J. of Exp. Med.*, 1954, 99, 89.)
154. KASS (E.H.), HECHTER (O.), MOO (F.W.) et LURIE (M.D.). — Effects of adrenal steroids on resistance to infections. (*Ann. Int. Med.*, 1955, 96, 397.)
155. KAUFMANN (H.). — L'endocardite infectieuse à hémoculture négative. (*Le Progrès Médical*, 1954, I, p. 3.)
156. KAUFMANN (H.). — Classification des états inflammatoires d'après les données de l'électrophorèse. Relations entre l'équilibre protidique et la leucocytose. (*La Presse Méd.*, 1954, 62, n° 15, p. 319.)
157. KENT (J.F.), BAKER (B.L.), DWIGHT (J.I.) et CHOH HAO LI. — Effect of corticotropin and cortisone on globules leucocytes of rats. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1954, 85, 635.)
158. KEEFER (C.S.). — Infections in medical uses of cortisone, including hydrocortisone and corticotropin. (New York, The Blakiston Co. Inc. Toronto.)
159. KILBOURNE (E.D.). — Influence de la cortisone sur les infections expérimentales. II. Action sur la formation des anticorps et sur l'immunité acquise. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1955, 90, 685.)
160. KIND (L.S.). — Antagonism of cortisone to body temperature reducing effect of histamine. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1954, 85, 371.)
161. KINSELL (L.W.). — The use of corticoïds in conjunction with antibiotics in infections of more than usual severity. (*Antibiotics*, mai 1954, p. 51.)
162. KINSELL (L.W.) et JAHN (J.P.). — The use of corticoïds in association with antibiotics in the management of unusually severe infections. (*Ann. of the N.Y. Acad. of Sc.*, 1955, 61, 2, 397.)
163. KINSELL (L.W.). — Steroïds enable patients to respond to antibiotics. (*N.Y. Acad. of Sc. in Drug Trade News*, 30, 4, p. 54.)
164. KLIGMAN (A.M.), BALDRIDGE (G.D.), REBELL (G.) et PILLSBURG (D.M.). — (*J. Lab. a. Clin. Med.*, 1951, 37, 615.)

165. KOWALSKI (H.J.), REYNOLDS (W.E.) et DAVID (D.). — Changes in white blood cells count after administration of cortisone acetate to healthy ambulatory individuals. (*The J. of Lab. a. Clin. Med.*, 1952, 40, 841.)

— L —

166. LAFON (R.), GROS (C.), PASSOUANT (P.), TEMPLE et EYRAUD-JOLY (J.). — Septicémie à staphylocoque avec paraplégie par épидурite traitée par érythromycine. Effet aggravant de la cortisone. (*Soc. Méd. de Montpellier*, 1955, 9, 4; in: *La Presse Méd.*, 1954, 62, 56, 1170.)
167. LAIGRET (J.). — L'A.C.T.H. dans le traitement du choléra. (*Méd. Trop.*, 1954, 14, 6, 754.)
168. LARSON (D.L.) et TOMLINSON (L.J.). — Quantitative antibody study in man. I. The effect of adrenal insufficiency and of cortisone on the level of circulating antibodies. (*J. Clin. Invest.*, 1951, 30, 1451.)
169. LAVERGNE (DE E.), BEUREY (J.), BURDIN (J.C.) et PIERSON (M.). — Effet de l'A.C.T.H. et de la cortisone sur l'élaboration des agglutinines paratyphiques B chez le lapin. (*C.R. Soc. Biol.*, 1953, 147, 474.)
170. LÉCHELLE (P.), CHAIVEAU (J.) et CARTIER (R.). — Evolution tuberculeuse chez un typhique traité par l'association cortisone-chloramphénicol. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1955, 71, 84.)
171. LÉGER (J.), LEITH (W.) et ROSE (B.). — Effect of adrenocorticotrophic hormone on anaphylaxis in the guinea pig. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1948, 69, 465.)
172. LEMAISTRE (C.) et TOMPSETT (R.J.). — *Exp. Med.*, 1952, 95, 393.
173. LEMONDE (P.). — Facteurs hormonaux dans les infections. (*Thèse de Médecine*, Montréal, 1954, 1 vol.)
174. LEWIS (L.A.) et PAGE (J.H.). — *Am. N.Y. Acad. Sc.*, 1949, 50, 547.
175. LEWIS (L.A.), SATOSKAR (R.S.), JOAG (G.G.), DAVE (B.T.) et PATEL (J.C.). — Cortisone and hydrocortisone given parenterally and orally in severe tetanus. (*J.A.M.A.*, 1954, 156, 5, 479.)
176. LICHTWITZ (A.), THIÉRY (G.), HIOCO (D.) et DELAVILLE (M.). — Stéroïdes hormonaux et réactions inflammatoires. (*Ann. Endocrino.*, 1951, 12, 828.)
177. LONG (J.B.) et FAVOUR (C.B.). — The ability of cortisone to alter delayed type bacterial hypersensitivity. (*Bull. J. Hopkins Hosp.*, 1950, 87, 186.)
178. LOWE (J.). — A.C.T.H. and cortisone in leprosy. (*Brit. Med. J.*, 1952, 4758, 601.)
179. LOWE (J.). — A.C.T.H. and cortisone in treatment of complications of leprosy. (*Brit. Med. J.*, 1952, 4787, 746.)
180. LUBETZKI (J.). — Cortisone et A.C.T.H. en pathologie infectieuse. (*La Vie Médicale*, 1954, p. 83.)

181. LURIE (M.B.), ZAPPASODI (P.), DANNENBERG (A.M.) et SWARTZ (I.B.). — Constitutional factors in resistance to infection. The effect of cortisone on the pathogenesis of tuberculosis. (*Science*, 1951, 113, 234.)
182. LURIE (M.B.), ZAPPASODI (P.) et DANNENBERG (A.M.). — Effect of cortisone on the pathogenesis of tuberculosis. (*Fed. Proc.*, 1951, 10, 414.)

— M —

183. MAC CRUMB (F.R.), MERCIER (S.), ROBIC (J.), BOUILLAT (M.), SMADEL (J.E.), WOODWARD (T.E.) et GOODNER (K.). — Chloramphenicol and terramycin in the treatment of pneumonic plague. (*Amer. J. of Med.*, 1953, 14, 3, 284.)
184. MAC LEAN SMITH (J.), MURPHY (J.S.) et MIRICK (G.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1951, 78, 505.)
185. MAGILL (G.B.) et KILLOUGH (J.H.). — Therapy of brucellosis in Egypt. (*J. of Egyptian Med. Assoc.*, 1953, 36, 9, 447.)
186. MAGILL (G.B.), KILLOUGH (J.H.) et SAID (S.I.). — Cortisone and combined antibiotic therapy of acute brucellosis melitensis. (*Amer. J. of Med.*, 1954, 16, 6, 610.)
187. MAINOLI (S.). — Il cortisone nella terapia delle malattie infettive. (*Il Farmaco*, 1955, 10, 4, 177.)
188. MARAL (R.) et COSAR (C.). — Etude de l'action de la chlorpromazine, de la prométhazine et de la cortisone vis-à-vis de diverses infections expérimentales. (*Arch. Int. Pharmacodynamie*, 1955, 102, 1.)
189. MARIE (J.). — Le traitement moderne de la coqueluche. (*Les Entretiens de Bichat, Méd.*, 1952, p. 91.)
190. MARIE (J.) et ELIACHAR (E.). — Etat actuel de la prévention et du traitement de la coqueluche. (*La Revue du Praticien*, 1953, 3, 193.)
191. MARTIN DU PAN. — Méningite à pneumocoques chez un nourrisson de trois mois. (*Soc. de Péd. de Genève*, 28 mai 1952 ; in : *Praxis*, 1952, 29, 635.)
192. MARVEL (H.R.), BELKNAP (E.L.) et GOODRICH (B.E.). — Management of the patient dying of bacterial pneumonia. (*Dis. Chest.*, 1954, 25, 70 ; in : *Cortisone Investigator*, 1954, vol. IX, n° 2, p. 35.)
193. MAURIC (G.), DELBARRE (F.) et HOLTZER (A.). — Inaptitude de l'hormone corticotrope et de la cortisone à inhiber le développement de la réaction de Prausnitz-Kustner. (*Soc. Fr. d'Allergie*, 1950, 21, 11 ; in : *Sem. des Hôp.*, 1952, n° 81, p. 3269.)
194. MASSEL (B.F.), PLACE (E.H.), STURGIS (G.P.), PRIZER (M.), KNOBLOCH (J.D.) et SHIHMAN (C.). — Effect of A.C.T.H. on the antistreptolysin O and gamma globulin response to hemolytic streptococcal infection (scarlet fever) and the development of post-streptococcal sequelae. (*II<sup>e</sup> Conf. Clin. sur l'A.C.T.H.*, 2 vol., Londres, Churchill edit., 1951, vol. I, p. 486.)
195. MELSOM (R.S.). — A case of lepra reaction treated with corticotropin (A.C.T.H.). (*Intern. J. of Leprosy*, 1952, 20, 2, 195.)

196. MENKIN (V.). — *J. Exp. Med.*, 1936, 64, 485.
197. MENKIN (V.). — *J. Exp. Med.*, 1938, 67, 129.
198. MENKIN (V.). — Effect of adrenal cortex extract on capillary permeability. (*The Am. J. of Physiol.*, 1940, 129, 691.)
199. MENKIN (V.). — Further studies on mechanism of increased capillary permeability in inflammation with the aid of cortisone and A.C.T.H. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1951, 77, 592.)
200. MENKIN (V.). — Effect of some steroids and of corticotropin on cellular activity. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1953, 82, 189.)
201. MERAB (A.) et CHAIA (J.). — Indications de la cortisone dans les maladies inflammatoires et infectieuses. (*Rev. Méd. du Moyen-Orient*, 1955, n° 2, p. 229.)
202. MILLER (P.). — Problèmes nouveaux dans le traitement des maladies infectieuses. (*Ann. of Int. Med.*, octobre 1951; in: *Progrès Médical*, 1952, 2, p. 44.)
203. MIRICK (G.S.). — The effect of adrenocorticotrophic hormone and cortisone on antibody production in human beings. (*Proc. of the 42nd Annual Meet. of the Amer. Soc. for Clin. Invest.*, Atlantic City, May 1, 1950; in: *J. of Clin. Invest.*, 1950, 29, 1, 836.)
204. MIRICK (G.S.). — The effects of A.C.T.H. and cortisone on antibodies in human beings. (*Bull. of the J. Hopkins Hosp.*, 1951, 88, 332.)
205. MOGABGAB (W.J.) et THOMAS (L.). — The effects of cortisone on bacterial infection. (*The J. of Lab. a. Clin. Med.*, 1952, 39, 271.)
206. MONNET (M.P.). — Traitement des méningites suppurées non tuberculeuses de l'enfance. (*Rev. Lyon. de Méd.*, 1955, 4, 9, 355.)
207. MONNET (P.). — La cortisone dans les infections graves. (*Lyon Méd.*, 1955, 7, 145.)
208. MONOD (P.). — Localisation et traitement chirurgical des affections à staphylocoques. (*J. des Prat. du Gard*, 1955, 98, p. 19.)
209. MONTESTRUC (E.). — La cortisone dans le traitement des réactions lépreuses. (*Bull. Soc. Path.*, 1954, 47, 848.)
210. MOON (V.H.) et TERSHAKOVEC (G.A.). — Influence of cortisone upon acute inflammation. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1952, 79, 63.)
211. MORIN (M.) et NENNA (A.). — Les maladies infectieuses en 1952. (*La Rev. du Prat.*, 1952, 2, 517.)
212. MORIN (M.), LAFON (J.), GRAVELEAU (J.), AICARDI (J.), ACAR (J.) et LAPLANE (D.). — Deux cas d'endocardite à entérocoques. Guérison par l'association pénicilline-streptomycine après échec des bactériostatiques. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1953, 4, 92.)
213. MORIN (M.) et PÉROL (R.). — Les maladies infectieuses en 1954. (*La Rev. du Prat.*, 1954, 4, 21, 1897.)
214. MOURIQUAND (G.), DECHAVANNE (D.), GRENOT (P.), GAILLARD (L.) et MOURIQUAND (C.). — Endocardite infectieuse à hémoculture négative révélée par l'A.C.T.H. (*Réunion Lyon. de Péd.*, 1951, 9, 12; in: *Pédiatrie*, 1952, 7, 2, 219.)

215. MOZER (J.J.). — Cortison und infektionskrankheiten. (*Intern. Arch. of Allergy and Applied Immunology*, 1954, 5, 3.)
216. MURRAY (R.) et BRANHAM (S.E.). — Effect of cortisone and A.C.T.H. on adrenals in experimental diphtheria, shiga and meningococcus intoxication. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1951, 78, 750.)

— N —

217. NEBOUIT (R.) et FORESTIER (J.). — Septicémie à staphylocoques guérie par la cortisone. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1953, 24-25, p. 787.)
218. NELSON (C.T.), FOX (C.L.) et FREEMAN (E.B.). — Inhibitory effect of cortisone on anaphylaxis in the mouse. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1950, 75, 181.)
219. NELSON (J.) et GOLDSTEIN (N.). — Nature of Waterhouse-Friderichsen syndrome report of case with successful treatment with cortisone. (*J.A.M.A.*, 1951, 146, 13, 1193.)
220. NEWMAN (L.R.). — Waterhouse-Friderichsen syndrome of cure effected with cortisone. (*J.A.M.A.*, 1951, 146, 13, 1229.)
221. NICOL (T.) et SNELL (R.Z.). — Cortisone in relation to infection and tumour growth. (*Nature*, 1954, 174, 554.)

— O —

222. ODINET (J.). — Comment je soigne une coqueluche. (*Le Guide du Prat.*, 1955, 7, 3, p. 35.)
223. OVERMAN (J.R.) et HANAN (R.). — Effect of cortisone on mumps antibody formation in rabbits. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1953, 82, 427.)

— P —

224. PAGE (J.A.). — Two cases of fulminating pneumonia in patients on hormone therapy. (*Brit. Med. J.*, 1954, 4900, p. 1334.)
225. PARKER (R.T.), SNYDER (M.J.) et MERIDETH (A.M.). — Effect of various antibiotics and cortisone upon botulism, tetanal and diphtherial toxins *in vivo*. (*Southern Soc. for Clin. Research*; in: *Amer. J. of Med.*, 1953, 14, 757.)
226. PARMER (L.G.), KATONAH (F.) et AUGUST (A.A.). — Comparative effects of A.C.T.H., cortisone, desoxycorticosterone, pregnenolone, on growth and development of infant rats. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1951, 77, 215.)
227. PÉPIN (B.). — Traitement du tétanos. (*Concours Méd.*, 1955, n° 15, p. 1513.)
228. PHILLIPS (L.V.), ROMANSKY (M.J.) et NASOU (J.P.). — Staphylococcal septicemia and endocarditis secondary to cortisone treated exfoliative dermatitis due to penicilline. (*Antibiotic Medicine*, 1955, 1, 5, 254.)

229. PIÉRI (J.). — Traitements modernes des brucelloses. (*La Sem. des Hôp.*, 1953, 4, 63, 3203.)
230. PLOTZ (C.M.), HOWES (E.L.), BLUNT (J.W.), MEYER (K.) et RAGAN (Ch.). — Action of cortisone on mesenchymal tissue. (*Arch. of Derm. and Syph.*, 1950, 61, 919.)
231. POLICARD (A.). — *Bull. Hist. Appl.*, 1950, 3, 47.
232. DEL POZO (E.C.) et OCHOA (A.G.). — Preliminary and short reports two cases of prevention and treatment of lepra reaction by cortisone. (*J. of Invest. Derm.*, 1952, 18, 6, 423.)
233. DEL POZO (E.C.), GONZALES-OCHOA (A.), RICO-VENEGAS (S.), MARTINEZ-BAEZ (M.) et ALCARAZ (M.). — Long term treatment of leprosy with cortisone. (*J. Inv. Derm.*, 1955, 24, 51.)
234. PRÉVOT (A.R.), BRYGOO (E.R.) et SILLIOC (R.). — Action de la cortisone sur l'immunisation du lapin par l'anatoxine botulique B. (*Soc. Fr. de Microbiologie*, 4 juin 1953 ; in : *La Presse Méd.*, 1953, 61, 52, 1080.)
235. PROHASKA (J.V.), GOVOSTIS (M.C.) et TAUBENHAUS (M.). — Postoperative pseudomembranous enterocolitis. Successfull treatment with corticotropin (A.C.T.H.). (*J.A.M.A.*, 1954, 154, 4, 320.)
236. PULVER (W.). — Zur therapie des Waterhouse-Friderichsen syndrome. (*Schw. Med. Woch.*, 1954, suppl. au n° 2, p. 89.)

— R —

237. RAGAN (C.A.), HOWES (E.L.), PLOTZ (C.M.), MEYER (K.) et BLUNT (J.W.). — Effect of cortisone on production of granulation tissue in the rabbit. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1949, 72, 718.)
238. RAMON (G.), RICHOU (R.), THIERRY (J.P.) et GERBEAUX (Cl.). — De l'influence de la cortisone sur l'immunité spécifique engendrée par l'anatoxine staphylococcique. (*Rev. d'Imm. et de Thérapie Antimicrob.*, 1952, 16, 3, 139.)
239. RAVINA (A.), PESTEL, PONCELET (P.) et LAPLANCHE (Cl.). — Influence défavorable de l'A.C.T.H., puis de la cortisone sur l'évolution d'une endocardite infectieuse à hémoculture négative. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1952, 68, p. 814.)
240. REBUCK (J.W.), SMITH (R.W.) et MARCULIS (R.R.). — Leukocytic function in acute inflammation in man as modified by A.C.T.H. (*Fed. Proc.*, 1951, 10, 369.)
241. RECONT (L.), OTT (W.H.) et FISCHER (E.E.). — The antipyretic effect of cortisone. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1950, 75, 264.)
242. VON RECHENBERG (H.K.). — Acute meningococcus sepsis (Waterhouse-Friderichsen syndrome). (*Deutsche Med. Woch.*, 1954, 79, 1208 ; in : *J.A.M.A.*, 1954, 156, 914.)
243. REEDER et MACKEY. — Cortisone inhalation in pneumonia. (*Dis. Chest.*, 1950, 18, 525 ; in : *Medical Times*, 1951, 79, 5, 315.)

244. REILLY (J.), COMPAGNON (A.), TOURNIER (P.), BASTIN (R.) et DU BUIT. — *Ann. Méd.*, 1950, 51, 597.
245. REILLY (J.), COMPAGNON (A.), TOURNIER (P.) et DU BUIT (H.). — *Ann. Méd.*, 1954, 55, 5.
246. RICH (A.R.), BERTHRONG (M.) et BENNETT (I.L.). — The effect of cortisone upon the experimental cardiovascular and renal lesions produced by anaphylactic hypersensitivity. (*Bull. J. Hopkins Hosp.*, 1950, 87, 549.)
247. ROBINSON (H.J.). — Effects of cortisone on intradermal pneumococcal infections in rabbits. (*Fed. Proc.*, 1951, v. 10, n° 1, part I.)
248. ROBINSON (H.J.). — The role of the adrenal glands in infection and intoxication. In the suprarenal cortex. (*Proceedings of the Colston Research Society's 5th Symposium*. Publishers: Butterworths Scientific Publications, London, 1952.)
249. ROBINSON (H.J.), MASON (R.C.), JOHNSON (D.H.) et SMITH (A.L.). — Effect of adrenocorticotrophic hormone on pneumococcal infections in rabbits. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1953, 83, 790.)
250. ROBINSON (H.J.), MASON (R.C.) et SMITH (A.L.). — Effects of varied doses of cortisone on survival of rats infected with *D. pneumoniae*. (*Fed. Proc.*, mars 1953, v. 12, n° 1.)
251. ROBINSON (H.J.), MASON (R.C.) et SMITH (A.L.). — Beneficial effects of cortisone on survival of rats infected with *D. pneumoniae*. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1953, 84, 312.)
252. ROBINSON (H.J.) et SMITH (A.L.). — The effects of adrenal cortical hormones on experimental infection. (*Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 1953, 56, 757.)
253. ROBINSON (H.J.), MASON (R.C.) et JOHNSON (D.H.). — Comparative effects of compound A, B, E and F on survival of rats infected with *D. pneumoniae*. (*The Anatomical Record*, 1953, 117, 553.)
254. ROBSON (H.N.) et DUTHIE (J.J.R.). — Capillary resistance and adrenocortical activity. (*Brit. Med. J.*, 1950, T. 2, p. 971.)
255. ROCHE (M.). — Nota preliminar sobre los efectos clinicos e inmunologicos de la hormona adrenocorticotropica en los procesos tifoideos. (*Acta Cient. Venez.*, 1950, I, 4, 166.)
256. ROCHE (M.). — Clinical effects of A.C.T.H. in typhoid fever. (*II<sup>e</sup> Conf. Clin. sur l'A.C.T.H.*, 2 vol., Londres, Churchill edit., vol. 2, p. 373.)
257. ROCHE (M.), CONVIT (J.), MEDINA (J.A.) et DE BLUMENFELD (E.). — A.C.T.H. in lepromatous lepra reaction. (*II<sup>e</sup> Conf. sur l'A.C.T.H.*, 2 vol., Londres, Churchill edit., 1951, vol. 2, p. 441.)
258. ROCHE (M.), CONVIT (J.), MEDINA (J.A.) et DE BLUMENFELD (E.). — The effects of adrenocorticotrophic hormone (A.C.T.H.) in lepromatous lepra reaction. (*Intern. J. of Leprosy*, 1951, 19, 2, 137.)
259. ROMANI (J.D.). — Etude de l'action de la cortisone et de la désoxycorticostérone sur le phénomène de migration intra-tissulaire des polynucléaires éosinophiles chez le rat et chez le cobaye. (*C.R. Soc. Biologie*, 1952, 146, 993.)

260. ROMANI (J.D.). — Contribution à l'étude des effets antiphlogistiques et pro-infectieux des glucocorticoïdes. Les abcès spontanés déterminés par la cortisone chez le rat. (*C.R. Soc. Biologie*, 1953, 147, 59.)
261. ROMANI (J.D.). — Action antiphlogistique comparée de la cortisone et de l'hydrocortisone. (*Gazette des Hôpitaux*, 1954, n° 1, p. 5.)
262. ROMERO (E.). — Síndrome general de adaptacion y enfermedades infecciosas. (*Revista Clínica Española*, 1953, 48, 214.)
263. ROSENBAUM (P.) et OBRINSKY (W.). — Effect of cortisone on diphtheria intoxication and the Shick test in guinea pigs. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1953, 83, 502.)
264. ROUQUES (L.). — Le traitement actuel des brucelloses. Les moyens thérapeutiques et leur mode d'action. (*La Presse Méd.*, 1954, 62, 51, 1076.)
265. RUIZ SANCHEZ. — Le traitement de la fièvre typhoïde. (*Medicina Mexico*, 1952, 32, 580.)

— S —

266. SCHNEIDER (J.). — Cortisone et paludisme. Action nulle dans les essais sur *Pl. berghei*, *Pl. gallinaceum* et *Pl. vivax*. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, 46, 1016.)
267. SEIFTER (J.), BAEDER (D.H.) et BEGANY (A.J.). — Influence of hyaluronidase and steroids on permeability of synovial membrane. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1950, 72, 278.)
268. SELYE (H.). — *Brit. Med. J.*, 1949, p. 1129.
269. SELYE (H.). — The influence of S.T.H., A.C.T.H. and cortisone upon resistance to infections. (*Canad. Med. Assoc. J.*, 1951, 64, 489.)
270. SHWARTZMAN (G.), SCHNEIERSON (S.S.), SOFFER (L.J.). — Suppression of the phenomenon of local tissue reactivity by A.C.T.H. and sodium salicylate. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1950, 75, 175.)
271. SHWARTZMAN (G.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1950, 75, 835.
272. SIGNORELLI (S.). — La terapia della brucellosi nell'uomo. (*Minerva Medica*, 1954, 2, 83, 935.)
273. SIGUIER (F.), WELTI (J.J.), SEBAOIN (J.) et GUEDENEY. — Anthrax disséquant de la face à évolution torpide chez une malade traitée par la cortisone. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1951, 67, 721.)
274. SIGUIER (F.), WELTI (J.J.), BLANGUERNON et CHIMENES. — Maladie d'Osler post-cortisonique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1952, 68, 983.)
275. SIGUIER (F.), BÉTOURNE (G.) et LUMBROSO (P.). — L'éclosion de la tuberculose au cours des traitements par l'A.C.T.H. et la cortisone. (*Thérapie*, 1956, XI, 3, 527.)
276. SMADEL (J.E.), LEY (H.L.) et DIERKS (F.H.). — *Ann. Intern. Méd.*, 1951, I, 34.

277. SOFFER (L.J.), SHWARTZMAN (G.), SCHNEIERSON et GABRILOVE (J.L.). — Inhibition of the Shwartzman phenomenon by adrenocorticotrophic hormone (A.C.T.H.) from the adrenohipophysis. (*Science*, 1950, III, 303.)
278. SOLIANI (F.). — La terapia delle brucellosi con cortisone, A.C.T.H. e antibiotici. (*Il Policlinico*, 1954, 61, 17, 451.)
279. SOUTHAM (C.M.) et BABCOCK (V.J.). — Effect of cortisone related hormones and adrenalectomy on susceptibility of mice to virus infections. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1951, 78, 105.)
280. SOUZA ARAUJO (H.C. DE). — Eficacia de «Cortone» na eação leprotica causada pelas sulfonas. (*Brasil Medico*, 1953, 6-7, p. 83.)
281. SPAIN (D.M.), MOLOMUT (N.) et HABER (A.). — Biological studies on cortisone in mice. (*Science*, 1950, 112, 335.)
282. SPAIN (D.M.), MOLOMUT (N.) et HABER (A.). — Studies of the cortisone effects on the inflammatory response. I. Alterations of the histopathology of chemically induced inflammation. (*The J. of Lab. and Clin. Med.*, 1952, 39, 383.)
283. SPECTOR (S.) et MERCER (R.D.). — The effect of pituitary A.C.T.H. on experimental tetanus in mice. (*J. Inf. Dis.*, 1951, 89, 224.)
284. SPINK (W.W.) et HALL (W.H.). — The influence of cortisone and adreno-corticotrophic hormone on brucellosis. II. Adrenocorticotrophic hormone (A.C.T.H.) in acute and chronic human brucellosis. (*J. of Clin. Invest.*, 1952, 31, 7, 958.)
285. STOERK (H.C.). — Inhibition of the tuberculin reaction by cortisone in vaccinated guinea pigs. (*Fed. Proc.*, 1950, 9, 345.)
286. STOLLERMAN (G.H.), RUBIN (S.J.) et PLOTZ (C.M.). — Effect of cortison on passively induced skin hypersensitivity in man. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1951, 76, 261.)
287. STRACH (E.H.). — Cortisone, A.C.T.H. and infections. (*The Lancet*, 1955, n° 6874, p. 1127.)

— T —

288. TANGHERONI et BOTTONE. — *Folia Endocr.*, 1952, n° 5 ; in : *Instantanés Méd.*, 1953, 49, 1580.
289. TAPIE (J.), LAPORTE (J.) et RIBET (A.). — Le traitement de la fièvre de Malte. (*Gazette des Hôp.*, 1953, n° 18, p. 313.)
290. TAUBENHAUS (M.) et AMROMIN (G.D.). — *J. of Lab. and Clin. Med.*, 1950, 36, 7.
291. TERRASSE (J.), BOIRDEIX (C.) et FORESTIER. — Trois cas de septicémie à staphylocoques traités par l'association des antibiotiques à la cortisone. (*Soc. des Sc. Méd. de Clermont-Ferrand*, 1954, 12, 2 ; in : *La Presse Méd.*, 1954, 37, 789.)
292. TERRASSE (J.), CUVELIER (R.) et FORESTIER (J.). — De l'emploi de la cortisone dans le traitement des états fébriles inexpliqués et résistants. (*Clermont Médical*, 1954, 2, II, 179.)

293. THOMAS (L.) et MOGABGAB (W.J.). — Hemorrhagic skin lesion produced by intra-dermal meningococcus toxin in rabbits following treatment with A.C.T.H. or cortisone. (*Proc. Soc. Exp. a. Med.*, 1950, 74, 829.)
294. THOMAS (L.), MOGABGAB (W.L.) et GOOD (R.A.). — The effects of cortisone on experimental bacterial infection and the tissue damage produced by bacterial toxins. (*The J. of Clin. Invest.*, 1951, 30, 678.)
295. THOMAS (L.) et GOOD (R.A.). — Bilateral cortical necrosis of kidneys in cortisone treated rabbits following injection of bacterial toxin. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1951, 76, 604.)
296. THOMAS (L.) et SMITH (R.T.). — Effect of cortisone on response to endotoxin in mature rabbits. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1954, 86, 810.)
297. THORN, FORSHAM, FRANLEY HILL et coll. — *New Engl. J. Med.*, 1950, 242, 783.
298. TONUTTI (E.). — Le conditionnement hormonal de certaines réactions tissulaires aux toxines microbiennes. (*La Science Méd. Pratique*, 1953, n° 9, p. 361.)
299. TRIFAUD (A.). — Ostéomyélites sous cortisone. (*Marseille Chir.*, 1955, n° 2, p. 180.)
300. TURNER (T.B.) et HOLLANDER (D.H.). — Cortisone in experimental syphilis. (*Bull. of the J. Hopkins Hosp.*, 1950, 87, 505.)

— V —

301. VARGUES (R.). — Etude des modifications de la fiche réticulo-endothéliale et du tracé électrophorétique chez des rats soumis à des injections de cortisone. (*C.R. Soc. Biol.*, 1954, 148, 667.)
302. VAUGHAN (J.H.), BAYLES (T.B.) et FAVOUR (C.B.). — Effect of 17 hydroxy-II dehydrocorticosterone and A.C.T.H. upon plasma gamma globulin fibrinogen and erythrocyte sedimentation rate. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1951, 76, 274.)
303. VESTERMAN (B.). — Cortisone et infection. (*Thèse*, Lyon, 1953.)
304. VILLIAUMEY (J.). — L'influence de la cortisone et de l'A.C.T.H. sur les brucelloses. (*La Sem. des Hôp.*, 1953, n° 24, p. 1214.)

— W —

305. WARENBOURG (H.), NIQUET (G.) et GÉRARD (A.). — Formes cliniques anormales et formes évolutives nouvelles des septicémies à staphylocoques. (*L'Echo Méd. du Nord*, 1955, 26, 3, 122.)
306. WARSHAW (L.J.), MOLOMUT (N.) et MAC SPAIN (D.). — Cortisone effect on pneumonitis produced in mice by exposure to high oxygen atmosphere. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1952, 80, 341.)

307. WEISSENFELD (F.). — Über die Behandlung der generalsierten Peritonitis mit A.C.T.H. und einem Antibioticum. (*Med. Klin.*, 1953, 50, 1861.)
308. WHITE (R.G.) et MARSHALL (A.H.E.). — Effect of cortisone on pneumococcal bacteraemia. (*The Lancet*, 1951, 260, 6660, p. 891.)
309. WILLIAMS (E.). — Staphylococcal pseudomembranous enterocolitis complicating treatment with aureomycin. (*The Lancet*, 1954, 267, 6846, 999.)
310. WISSEMAN (C.L.), PATERSON (P.Y.), SMADEL (J.E.), DIERCKS (F.H.) et LEY (H.L.). — Studies on cortisone and antibiotics for prompt therapeutic control of typhoid fever and scrubtyphus. (*J. Clin. Invest.*, 1954, 33, 2, 264.)
311. WOODWARD (T.E.), HALL (H.E.), DIAS-RIVERA (R.), HIGHTOWER (J.A.), MARTINEZ (R.) et PARKER (R.T.). — Treatment of typhoid fever. II. Control of clinical manifestations with cortisone. (*Ann. Int. Med.*, 10-19 janvier 1951, 34.)
312. WOODWARD (T.E.), SMADEL (J.E.), PARKER (R.T.) et WISSEMAN (C.L.). — Treatment of typhoid fever with antibiotics. (*Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 1952, 55, 6, 1043.)
313. WOODWARD (T.F.). — Éléments directeurs d'une meilleure compréhension de la nature et du traitement de certaines maladies infectieuses. (*The Am. J. of the Med.*, 1956, 231, 369.)
314. WORMS (R.), MÉRY (J.Ph.) et HUMMEL (J.). — Remarquables effets de la cortisone associée à l'antibiothérapie dans un cas de septicémie puerpérale colibacillaire. (*Bull. et Mém. Soc. des Hôp. de Paris*, 9 décembre 1955, 29-30, 1194.)
315. WORMS (R.). — Les indications de la cortisone dans le traitement des septicémies. (*La Presse Méd.*, 1956, 64, n° 38, p. 885.)



# TABLE DES MATIÈRES

---

|                      |   |
|----------------------|---|
| INTRODUCTION .. .. . | 1 |
|----------------------|---|

## PREMIERE PARTIE

### Les faits cliniques

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE I. — Action défavorable de la corticothérapie vis-à-vis des infections microbiennes .. .. . | 5  |
| 1) <i>Infections microbiennes intercurrentes</i> .. .. .                                             | 5  |
| 2) <i>Aggravation d'une infection microbienne sous corticothérapie</i> .. ..                         | 10 |
| 3) <i>Conclusions</i> .. .. .                                                                        | 12 |

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE II. — Action favorable de la corticothérapie dans les infections microbiennes .. .. . | 15 |
| 1) <i>Fièvres typhoïdes et paratyphoïdes</i> .. .. .                                           | 15 |
| 2) <i>Méningococcies et syndromes de Waterhouse-Friderichsen</i> .. ..                         | 25 |
| 3) <i>Staphylococcies</i> .. .. .                                                              | 30 |
| 4) <i>Pneumococcies</i> .. .. .                                                                | 51 |
| 5) <i>Streptococcies</i> .. .. .                                                               | 54 |
| 6) <i>Brucelloses</i> .. .. .                                                                  | 55 |
| 7) <i>Tétanos</i> .. .. .                                                                      | 59 |
| 8) <i>Lèpre</i> .. .. .                                                                        | 61 |
| 9) <i>Autres infections microbiennes</i> .. .. .                                               | 64 |

|                                                   |    |
|---------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE III. — Bilan des faits cliniques .. .. . | 71 |
|---------------------------------------------------|----|

## DEUXIEME PARTIE

### Les faits expérimentaux

|                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CHAPITRE I. — Corticoïdes et infections expérimentales .. .. .                          | 79  |
| 1) <i>Infections spontanées</i> .. .. .                                                 | 80  |
| 2) <i>Infections provoquées</i> .. .. .                                                 | 81  |
| CHAPITRE II. — Mode d'action des corticoïdes dans les infections expérimentales .. .. . | 93  |
| 1) <i>Action de la cortisone sur les agents infectieux</i> .. .. .                      | 93  |
| 2) <i>Influence de la cortisone sur l'efficacité des antibiotiques</i> .. ..            | 94  |
| 3) <i>Action anti-inflammatoire</i> .. .. .                                             | 96  |
| 4) <i>Action sur la phagocytose</i> .. .. .                                             | 102 |
| 5) <i>Influence sur les anticorps et les phénomènes allergiques</i> .. ..               | 106 |
| 6) <i>Action antithermique de la cortisone</i> .. .. .                                  | 116 |
| 7) <i>Influence sur les toxines microbiennes</i> .. .. .                                | 117 |
| CHAPITRE III. — Bilan des faits expérimentaux .. .. .                                   | 127 |

## TROISIEME PARTIE

### Déductions physio-pathologiques et thérapeutiques

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| CHAPITRE I. — Physio-pathologie de la maladie infectieuse .. .. . | 139 |
| CHAPITRE II. — Indications thérapeutiques .. .. .                 | 147 |
| CONCLUSION .. .. .                                                | 153 |
| BIBLIOGRAPHIE .. .. .                                             | 157 |



